

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

# **Langzeitergebnisse nach allogenem Aortenklappenersatz**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Florian Fries

aus  
München

Jahr  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|   |  |
|---|--|
| Berichterstatter:                                   | Prof. Dr. med. Bruno Reichart                            |
| Mitberichterstatter:                                | Priv. Doz. Dr. med. Matthias Angstwurm                   |
| Mitbetreuung durch den<br>promovierten Mitarbeiter: | Dr. med. Eckehard Kilian                                 |
| Dekan:  | Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,<br>FACR, FRCR |
| Tag der mündlichen Prüfung:                         | 11.03.2010   |

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Abstract .....   | 1  |
| 2. Abkürzungsverzeichnis .....  | 3  |
| 3. Einleitung .....   | 4  |
| 3.1. Aortenklappenersatz und „ideale“ Prothese .....                  | 4  |
| 3.2. Verschiedene Klappentypen .....                                  | 4  |
| 3.3. Homografts - Entwicklungen und heutiger Status .....             | 5  |
| 3.4. Immunologie .....  | 8  |
| 3.5. Ziel der Arbeit .....  | 8  |
| 4. Patienten und Methoden .....                                       | 10 |
| 4.1. Studienprofil .....  | 10 |
| 4.2. Homograftgewinnung .....   | 10 |
| 4.3. Präparation, Sterilisation und Präservation der Homografts ..... | 10 |
| 4.4. Operationstechniken .....  | 12 |
| 4.5. Nachuntersuchungen und statistische Methoden .....               | 13 |
| 5. Ergebnisse .....   | 16 |
| 5.1. Patientenkollektiv .....   | 16 |
| 5.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung .....                        | 16 |
| 5.1.2. Prä- und postoperative Befunde .....                           | 17 |
| 5.1.2.1. NYHA-Stadium .....   | 17 |
| 5.1.2.2. Herzrhythmus .....   | 19 |
| 5.1.2.3. Indikation .....   | 20 |
| 5.1.2.4. Vitiumätiologie .....  | 21 |
| 5.1.2.5. Dringlichkeit .....  | 22 |
| 5.2. Operationsdaten .....  | 22 |
| 5.2.1. Graftart und -größe .....                                      | 22 |
| 5.2.2. Implantationstechniken .....                                   | 24 |
| 5.2.3. Koprozeduren .....   | 24 |
| 5.2.3. Bypass- und Aortenabklemmzeit .....                            | 25 |
| 5.2.4. Rethorakotomien .....  | 26 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.3. Mortalität.....   | 27  |
| 5.3.1. Gesamtmortalität .....  | 27  |
| 5.3.2. Frühmortalität.....   | 28  |
| 5.3.3. Spätmortalität .....  | 30  |
| 5.4. Postoperative Morbidität.....                                     | 38  |
| 5.4.1. Strukturelle Klappenfunktionsstörungen.....                     | 38  |
| 5.4.2. Nicht-strukturelle Dysfunktionen.....                           | 44  |
| 5.4.3. Thrombembolische Ereignisse .....                               | 45  |
| 5.4.4. Blutungen .....   | 48  |
| 5.4.5. Prothesenendokarditiden und Reinfektionen .....                 | 51  |
| 5.5. Reoperation .....   | 54  |
| 5.6. Postoperative Echokardiographiedaten.....                         | 62  |
| 5.5.1. Ejektionsfraktion.....  | 62  |
| 5.5.2. Aortenwurzeldurchmesser.....                                    | 64  |
| 5.5.3. Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient .....         | 66  |
| 5.5.4. Aorteninsuffizienzgrad.....                                     | 68  |
| 6. Diskussion .....  | 70  |
| 6.1. Mortalität.....   | 70  |
| 6.2. Durabilität und Reoperationspflichtigkeit.....                    | 73  |
| 6.3. Blutungen, thrombembolische Ereignisse und Graftinfektionen.....  | 78  |
| 6.4. Echokardiographie .....   | 80  |
| 6.5. Schlussfolgerung und Empfehlung zur Wahl des Klappenersatzes..... | 81  |
| 7. Zusammenfassung .....   | 83  |
| 8. Literaturverzeichnis.....   | 85  |
| 9. Anhang .....  | 97  |
| 9.1. Tabellenverzeichnis.....  | 97  |
| 9.2. Abbildungsverzeichnis .....                                       | 97  |
| 9.3. Fragebogen.....   | 99  |
| 10. Danksagung.....  | 101 |
| 11. Tabellarischer Lebenslauf.....                                     | 102 |
| 12. Eidesstattliche Erklärung .....                                    | 103 |

# 1. Abstract

Einleitung: Der Aortenklappenersatz (AKE) mit Allografts stellt eine gängige Alternative zur Verwendung von mechanischen und xenogenen Prothesen dar. Die vorliegende Studie präsentiert die Langzeitergebnisse nach AKE mit Homografts an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München.

Material und Methoden: Zwischen Mai 1992 und August 2008 unterzogen sich insgesamt 414 Patienten einem allogenen AKE. Die Studie bezieht sich auf 359 Fälle, da Patienten mit angeborenen Herzfehlern (n=55) ausgeschlossen wurden. Es wurden 333 kryopräservierte Grafts (293 aortale, 40 pulmonale) und 26 „fresh wet“ Grafts (24 aortale, 2 pulmonale) implantiert. Diese Klappen wurden sowohl subkoronar (n=66) als auch in Wurzelersatztechnik (n=293) implantiert. Alle Patienten wurden prospektiv auf jährlicher Basis klinisch und echokardiographisch nachuntersucht.

Ergebnisse: Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug  $9,4 \pm 3,8$  Jahre, maximal 16,2 Jahre. Das mittlere Alter bei Implantation betrug  $51,6 \pm 12,7$  Jahre (12-83 Jahre), der Anteil männlicher Patienten lag bei 73%. In 82,2% der Fälle bestanden degenerative Ätiologien (147 Aortenklappenstenosen, 90 Aortenklappeninsuffizienzen, 56 kombinierte Vitien, 2 Re-AKE aufgrund struktureller Klappenfunktionsstörungen/SVD), bei 17,8% der Patienten lagen infektiöse Ursachen (45 native Aortenklappenendokarditiden, 19 Prothesenendokarditiden) vor. Die Frühmortalität lag bei 5,8% (n=21), die Spätmortalität bei 13,3% (n=45; 24 klappenabhängige sowie 21 klappenunabhängige Todesfälle). Die kumulative Überlebensrate lag bei  $71 \pm 5\%$  nach 15 Jahren. Hohes Alter bei Implantation, infektiöse Vitiumätiologie sowie pulmonale Graftart waren mit erhöhter Frühmortalität verbunden. Hohes Alter bei Implantation und postoperative Rethorakotomiepflichtigkeit waren mit erhöhter Spätmortalität assoziiert. 74 Patienten wurden klappenbedingt reoperiert (49 SVD, 6 nicht-strukturelle Dysfunktionen/NSD, 19 Endokarditiden). Die kumulative Freiheit von Reoperation lag bei  $67 \pm 4\%$  nach 15 Jahren. Männer und Patienten mit pulmonalen Grafts hatten ein signifikant höheres Risiko für Reoperation. Darüber hinaus wurden 7 SVD (ohne Reoperation), 15 thrombembolische sowie 8 Blutungsereignisse beobachtet. Ein Anstieg der SVD-Rate war mit jungem Alter bei Implantation sowie NYHA-Stadium  $> I$  zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups assoziiert. Pulmonale Homografts zeigten ein erhöhtes NSD-Risiko. Patienten mit primär infektiöser Ätiologie hatten ein erhöhtes Graftinfektionsrisiko. Die kumulative Freiheit von Reinfektion betrug  $85 \pm 6\%$  nach 15 Jahren. In der echokardiographischen Analyse ergab sich sowohl ein Anstieg des mittleren systolischen Spitzendruckgradienten von 10 mmHg auf 26 mmHg nach 12 Jahren als auch eine Zunahme des mittleren Aorteninsuffizienzgrades von  $0,49^\circ$  auf  $1,2^\circ$  nach 11 Jahren.

Schlussfolgerung: Der AKE mit Homografts als Alternative zu mechanischen und Xeno-Prothesen zeigt im Follow-Up nach 15 Jahren eine niedrige Rate an postoperativen Komplikationen. Überleben sowie Freiheit von SVD-bedingter Reoperation sind vergleichbar mit anderen biologischen Prothesen. Wegen niedriger Infektionsraten sind Homografts eine wertvolle Option bei aktiver Endokarditis mit Wurzelbeteiligung.

**Introduction:** Aortic valve replacement (AVR) using allograft represents a common alternative to the use of mechanical or xenogenic prostheses. This study presents the longterm results of allogenic AVR at the Department of Cardiac Surgery, University of Munich.

**Methods:** Between May 1992 and August 2008, a total of 414 patients underwent allogenic AVR. Since patients with congenital heart disease (n=55) were excluded, this study refers to 359 cases. Among those, 333 cryopreserved allografts (293 aortic, 40 pulmonary) and 26 “fresh wet” grafts (24 aortic, 2 pulmonary) were implanted. Both subcoronary implantation (n=66) and full root replacement (n=293) were used. All patients were followed up prospectively on an annual basis.

**Results:** Mean follow-up was  $9.4 \pm 3.8$  years (maximum 16.2 years). Mean age at implantation was  $51.6 \pm 12.7$  years (12 to 83 years), 73% were male. 82.2% had degenerative etiologies (147 aortic valve stenoses, 90 aortic valve insufficiencies, 56 combined valvular diseases, 2 SVD-related secondary AVRs), 17.8% had infectious diseases (45 native and 19 prosthetic valve endocarditis). Early mortality was 5.8% (n=21), late mortality was 13.3% (n=45). Among late deaths, 24 were valve-related. Cumulative survival was  $71 \pm 5\%$  after 15 years. High age at implantation, infectious etiology and pulmonary grafts were associated with higher early mortality. High age at implantation and need for postoperative rethoracotomy were associated with higher late mortality. There were 74 reoperations (49 SVD, 6 NSD, 19 graft infections). Cumulative freedom from reoperation was  $67 \pm 4\%$  after 15 years. Male gender and pulmonary grafts were independent risk factors for reoperation. Furthermore, there were 7 SVD (without redo-surgery), 15 thromboembolic and 8 bleeding events. Young age at implantation and NYHA-class > I at the latest follow-up were associated with higher SVD rates. Pulmonary grafts showed significantly higher NSD rates. Patients with infectious etiologies at primary AVR had a higher risk for graft infection. Cumulative freedom from reinfection was  $85 \pm 6\%$  after 15 years. Echocardiographic analysis showed an increased mean systolic transvalvular peak gradient (from 10 to 26 mmHg after 12 years) as well as an elevated mean aortic valve regurgitation grade (from 0.49° to 1.2° after 11 years).

**Conclusion:** AVR using allograft as an alternative to mechanical and xenogenic prostheses shows low postoperative complication rates in the longterm follow-up. Survival and freedom from SVD-related reoperation are comparable with other biological devices. Low infection rates make homografts a valuable choice for patients with active endocarditis, especially if the aortic root is affected.

## 2. Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| AAE    | Aorta-ascendens-Ersatz                   |
| ACB    | aortocoronary bypass                     |
| AI     | Aortenklappeninsuffizienz                |
| AKE    | Aortenklappenersatz                      |
| AS     | Aortenklappenstenose                     |
| ASS    | Acetylsalicylsäure                       |
| EKG    | Elektrokardiogramm                       |
| FFP    | fresh frozen plasma                      |
| Hb     | Hämoglobin                               |
| HBD    | heart-beating donor                      |
| HLA    | humanes Leukozytenantigen                |
| HR     | hazard ratio                             |
| INR    | international normalized ratio           |
| KI     | Konfidenzintervall                       |
| KÜR    | kumulative Überlebensrate                |
| MHC    | major histocompatibility complex         |
| MKE/R  | Mitralklappenersatz/-rekonstruktion      |
| NHBD   | non-heart-beating donor                  |
| NSD    | nonstructural dysfunction                |
| NYHA   | New York Heart Association               |
| Re-AKE | Klappenreersatz                          |
| SD     | standard deviation                       |
| SM     | Schrittmacher                            |
| SR     | Sinusrhythmus                            |
| SVD    | structural valvular deterioration        |
| TAH    | Thrombozytenaggregationshemmer           |
| TIA    | transiente ischämische Attacke           |
| TKE/R  | Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion |
| VHF    | Vorhofflimmern                           |

### **3. Einleitung**

#### **3.1. Aortenklappenersatz und „ideale“ Prothese**

Der Ersatz der stenosierten bzw. insuffizienten Aortenklappe ist die häufigste Operation im Bereich der Herzklappenchirurgie. Neben mechanischen oder tierischen Prothesen (Xenografts) stehen hierfür auch menschliche Klappen (Homografts) zur Auswahl, deren erfolgreiche Implantation erstmals 1962 durch Ross [70] und kurz darauf durch Barratt-Boyes [5] beschrieben wurde.

Trotz fortlaufender Materialoptimierung ist man seit Einführung der mechanischen Kugelventilklappen durch Harken [33] auf der Suche nach einem „idealen“ Ersatz. Dieser wäre theoretisch unbegrenzt verfügbar, sowohl einfach als auch sicher zu implantieren, nicht thrombogen und ewig haltbar [29]. Leider erfüllt keines der im klinischen Alltag eingesetzten Modelle sämtliche Anforderungen auf einmal.

#### **3.2. Verschiedene Klappentypen**

Die aus pyrolytischem Kohlenstoff bestehenden mechanischen Prothesen verfügen über eine statistisch lebenslange Haltbarkeit [79]. Ihre hohe Thrombogenität, die durch Fremdoberflächen und unregelmäßige Strömungsverläufe hervorgerufen wird, erfordert jedoch eine kontinuierliche begleitende Therapie mit Antikoagulantien (z.B. Heparin, Cumarin), deren Über- bzw. Unterdosierung das Auftreten von sowohl hämorrhagischen als auch thrombembolischen Komplikationen begünstigt [43].

Xenografts, die aus Schweine-Aortenklappen oder Rinderperikard hergestellt werden, benötigen wegen ihrer geringen Thrombogenität keine Langzeitantikoagulation. Obwohl ihre Haltbarkeit durch Techniken zur Anti-Mineralisation sowie über eine Niederdruck-Fixierung mit Glutaraldehyd verbessert werden konnte [77], ist ihre Durabilität aufgrund sukzessiver Verkalkung dennoch reduziert [21].

Autografts werden im Rahmen der sogenannten Ross-Prozedur [71] eingesetzt, in der die patienteneigene Pulmonalklappe an Stelle der defekten Aortenklappe implantiert wird und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt beispielsweise durch ein Homograft ersetzt wird.



Wegen der reduzierten Immunreaktion der Patienten sowie dem Wachstumspotential des autologen Gewebes ist dieses Verfahren vor allem bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Aortenklappendefekt indiziert [45].

Homografts (Allografts) weisen neben annähernd physiologischen hämodynamischen Eigenschaften ein niedriges Thrombembolie- und Infektionsrisiko auf [62, 80]. Wie bei anderen biologischen Klappen wird auch bei Homografts auf eine antikoagulative Begleittherapie verzichtet; aufgrund des Spendermangels ist ihre Verfügbarkeit jedoch massiv eingeschränkt. Ihre Durabilität entspricht etwa der von Xenografts [21], die anspruchsvolle Implantationstechnik ist vergleichbar mit der Implantation gerüstfreier („stentless“) Bioprothesen [77].

### **3.3. Homografts - Entwicklungen und heutiger Status**

Die ersten menschlichen Herzklappen wurden aus Leichenorganen im Rahmen von Autopsien entnommen. Heutzutage werden Homografts in Europa hauptsächlich aus explantierten Empfängerherzen bei Organtransplantationen („Dominoherzen“) oder aus nicht-transplantierbaren Spenderherzen gewonnen. Voraussetzung für die Verwendung ist die schriftliche Einwilligung der Angehörigen des verstorbenen Spenders oder das Vorhandensein eines Organspendeausweises. Die Verfügbarkeit der Klappenpräparate konnte durch das Etablieren nationaler und internationaler Homograftbanken nachhaltig verbessert werden.

Bereits 1956 berichtete Murray von ersten Homograftimplantationen in den thorakalen Abschnitt der Aorta descendens [55]. Zu dieser Zeit verwendete man „homovitale“ Grafts, die innerhalb von wenigen Stunden nach aseptischer Gewinnung unprozessiert implantiert wurden. Trotz hämodynamischer Einschränkungen waren die Ergebnisse akzeptabel, da teilweise bis zu 20 Jahre nach der Implantation noch eine normale Klappenfunktion festgestellt werden konnte [35]. Aufgrund ihrer eingeschränkten Verfügbarkeit wurden „homovitale“ Grafts jedoch nicht routinemäßig eingesetzt. Sowohl die Verbesserung der operativen Verfahren als auch die Einführung der Herz-Lungen-Maschine ebneten allmählich den Weg zum orthotopen Ersatz der Aortenklappe durch mechanische und biologische Prothesen [72].

Die ersten orthotopen Homograftimplantationen wurden 1962 simultan von Ross und Barratt-Boyes durchgeführt [5, 70]. Aufgrund exzellenter Hämodynamikwerte sowie einem geringen Thrombembolie- und Blutungsrisiko versprach man sich von Homografts ein besseres Outcome als von den damals etablierten mechanischen Kugelventilklappen [13, 37]. Primäre Ergebnisse nach allogenen AKE waren wegen mangelhafter Langzeitfunktion der Klappen jedoch enttäuschend [6, 72]. Als Hauptursache galt die aggressive chemische Sterilisation der Grafts mit  $\beta$ -Propiolacton sowie deren Gamma-Bestrahlung [35], die einer postulierten Infektionsübertragung durch Homografts vorbeugen sollte.

Wegen der generell knappen Verfügbarkeit menschlicher Herzklappen bedurfte es einer Präservationsmethode, die eine längere Aufbewahrung ermöglichte. Als Alternative zu „homovitalen“ Grafts entstand vorerst das Gefriertrocknungsverfahren, das jedoch zu Beschädigungen der elastischen Klappenbestandteile und dadurch zu einer Herabsetzung der Durabilität führte [65]. In einer experimentellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Elastizität der Endotheltaschen sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei Patienten mit Aortenklappenersatz im Laufe der Zeit abnimmt [14], wodurch sich die Begrenzung des maximal zulässigen Spenderalters auf meistens 60 Jahre erklären lässt. Eine weitere Studie zeigte, dass die Elastizität der Klappentaschen weder von der Art der Präparationstechnik noch von der Höhe der Zellvitalität abhängt [2].

Anfang der 1970er-Jahre kam es zu einem erneuten Paradigmenwechsel in der Graft-Präservation: Homografts wurden nun nicht länger gefriergetrocknet, sondern nach antibiotischer und antimykotischer Sterilisation in einer Nährlösung bei 4°C als sogenannte „fresh wet valves“ aufbewahrt [7, 84]. Obwohl die Zellvitalität von Donorfibroblasten spätestens 600 Tage nach dem AKE erloschen war, zeichneten sich „fresh wet“ Grafts klinisch vor allem durch eine erhöhte Durabilität aus [72]. Ein entscheidender Nachteil blieb jedoch die relativ kurze Lagerungsmöglichkeit von höchstens sechs Wochen, was teilweise zur Verwerfung von Klappen führte [72]. In der Annahme, dass eine höhere Anzahl an vitalen Fibroblasten, Endothelzellen und glatten Muskelzellen einen positiven Effekt auf die Langzeitfunktion von Homografts haben könnte, forschte man weiter nach neuen Präservationsmethoden.

Die Einführung der Kryopräservation, bei der die sterilisierten Homografts in flüssigem Stickstoff gelagert werden, ermöglichte zum ersten Mal eine langfristige Aufbewahrung

der Klappenersatzpräparate. Obwohl O'Brien et al. bei kryopräservierten Grafts vitale Endothelzellen und Fibroblasten im Bereich der Klappentaschen nachwiesen und hierin ein hohes Potenzial zur Verbesserung der Durabilität sahen [57, 58, 59], ergab sich im Langzeitvergleich kein Vorteil gegenüber „fresh wet“ Grafts [62], so dass heutzutage beide Verfahren eingesetzt werden. Eine experimentelle Studie zeigte darüber hinaus, dass die Alloggenität, welche im Verlauf zur Klappendegeneration beiträgt, auch bei kryopräservierten („vitalen“) Homografts bestehen bleibt [54]. Neben der Sterilisation und der Fixierung spielt vor allem die Antigenität der Klappen eine wichtige Rolle im Hinblick auf deren Durabilität. Die Erkenntnis, dass vitale Donor-Endothelzellen MHC-Moleküle der Klassen I und II exprimieren (siehe Kapitel 3.4.) führte zur Annahme, dass „vitalere“ Homografts auch eine ausgeprägtere Immunantwort des Empfängers auslösen würden [78].

In den 1990er-Jahren entbrannte schließlich eine kontroverse Debatte über den Einfluss der Operationstechnik (subkoronare Implantation vs. kompletter Wurzelersatz) auf das Langzeitverhalten von Homografts. Da die subkoronare Implantation mit einem höheren Risiko für Klappenundichtigkeiten assoziiert wurde, bestand vielerorts eine Tendenz zur Wurzelersatztechnik [50, 60, 61, 68, 73]. In einer Meta-Analyse von insgesamt elf Studien wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren im Hinblick auf das Patienten-Outcome festgestellt [3]. Als entscheidende Faktoren einer erfolgreichen Homograft-Implantation werden sowohl die operative Geschicklichkeit und Erfahrung des Chirurgen („learning curve“) als auch die optimale Selektion der Patienten angesehen [9]. Das Abstimmen („matching“) von Prothesen- und Patientengröße scheint sich ebenfalls positiv auf die Langzeitfunktion der Homografts auszuwirken: vor allem bei Patienten mit zu geringer Klappenöffnungsfläche („undersized grafts“) wurde in mehreren Studien ein Anstieg der Reoperationsrate verzeichnet [10, 86].

Da sich Homografts vielfach als robust gegenüber Infektionen erwiesen haben, werden sie heutzutage vor allem bei Patienten mit aktiver Endokarditis, insbesondere im Falle einer Mitbeteiligung der Aortenwurzel, eingesetzt [31, 80, 87]. Darüber hinaus bestehen Empfehlungen für Patienten mit kleinem Aortenannulus, bei Kontraindikationen zur Antikoagulation sowie für jüngere Patienten mit aktivem Lebensstil [31].

### **3.4. Immunologie**

Trotz der genannten Vorteile bezüglich der Lebensqualität der Patienten unterliegen Homografts einem langsamen, aber kontinuierlichen Degenerationsprozess [50, 62, 80]. Als Hauptursache wird hierfür eine postoperative Immunreaktion des Empfängers gegen donorspezifische HLA-Moleküle verantwortlich gemacht [23, 27, 36, 53, 63]. Es konnte nachgewiesen werden, dass neben humoralen Abwehrzellen insbesondere aktivierte T-Zellen an einer chronischen Entzündungsreaktion beteiligt sind, welche schrittweise zur Kalzifizierung und Destruktion des Gewebes führt [23, 27, 36, 53, 63, 74, 82]. Obwohl Homografts im Vergleich mit anderen biologischen Klappen eine ähnliche Durabilität aufweisen, erreichen sie bei weitem nicht die Haltbarkeit mechanischer Prothesen. Für Reoperationen, die in der Regel mit schlechteren Langzeitergebnissen verbunden sind [29], besteht daher vor allem in der zweiten postoperativen Dekade ein erhöhtes Risiko [50, 62, 80].

Eine Verbesserung der Durabilität erhoffte man sich von dezellularisierten Homografts, deren Oberflächen zunächst von ihren antigenen Zellbestandteilen befreit werden und anschließend mit autologen Endothelzellen und Fibroblasten besiedelt werden [22, 25, 30, 88]. In Vergleichsstudien mit gewöhnlichen kryopräservierten Homografts kam es zu einer deutlich reduzierten Immunantwort bei Patienten mit dezellularisierten Grafts [15, 81]. Bisher wurde das Verfahren jedoch nur über mittelfristige Zeiträume nachverfolgt, so dass Langzeitresultate noch ausstehen.

### **3.4. Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit ist es, die Langzeitergebnisse nach allogenen Aortenklappenersatz an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München darzustellen. Aus diesem Grund wurden Patienten mit Homograft-Implantation an unserer Klinik in einer prospektiven Studie seit Mai 1992 jährlich nachverfolgt und hierbei Daten des klinischen und vor allem echokardiographischen Follow-Ups erhoben.

Zwischen Mai 2006 und August 2008 wurden sämtliche Daten anhand elektronischer Patientenakten zusammengefasst. Des Weiteren erfolgte eine telefonische Evaluation der

Patienten am Ende des Follow-Ups, für die ein spezieller klinischer Fragebogen erstellt wurde (siehe 9.3.). Falls ein Patient keine persönliche Auskunft über seinen Gesundheitszustand geben konnte, wurde zusätzlich der behandelnde Arzt bzw. Hausarzt kontaktiert. Die anschließend durchgeführten statistischen Berechnungen konzentrieren sich auf die Darstellung von Mortalität, Morbidität, Reoperationspflichtigkeit und Echokardiographie; Subgruppen wurden dabei anhand von patienten- sowie klappenspezifischen Parametern miteinander verglichen.

Unsere Ergebnisse wurden sowohl mit denen anderer Homograft-Studien als auch mit Veröffentlichungen zu xenogenen und mechanischen Prothesen verglichen. Es wird diskutiert, welche Faktoren das Langzeitverhalten der Homografts sowie das Outcome der Patienten beeinflussen. Des Weiteren soll die Frage beantwortet werden, ob und wann der allogene Aortenklappenersatz aus heutiger Sicht sinnvoll ist.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Studienprofil**

Zwischen Mai 1992 und August 2008 unterzogen sich insgesamt 414 Patienten einem allogenen AKE an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München. Patienten mit kongenitalen Vitien (n=55) wurden aufgrund ihrer zusätzlichen kardialen Veränderungen, die einen statistischen Vergleich erschwerten, vom Studienprotokoll ausgeschlossen.

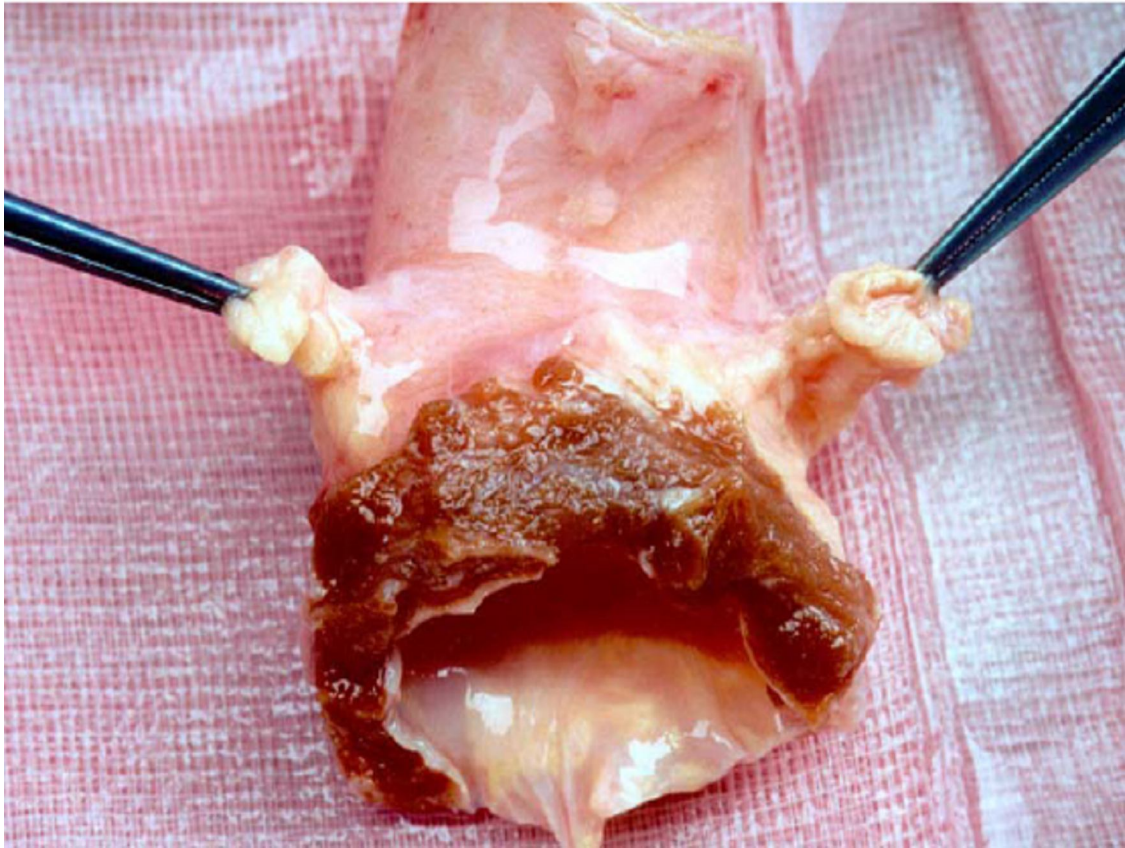
Das klinisch-echokardiographische Follow-Up der restlichen 359 Patienten erfolgte perioperativ, sechs Monate postoperativ und anschließend einmal jährlich auf ambulanter Basis. Die Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Studie statistisch erfasst.

### **4.2. Homograftgewinnung**

Die Homografts wurden überwiegend aus explantierten Empfängerherzen nach Herztransplantationen sowie aus nicht-transplantierbaren Spenderorganen gewonnen. Da die Klappenpräparate hierbei am schlagenden Herzen entnommen werden, spricht man von „heart-beating donors“ (HBD). Darüber hinaus wurden Leichenspenden - sogenannte „non-heart-beating donors“ (NHBD) - verwendet. Voraussetzung für die Entnahme war die schriftliche Einwilligung der Angehörigen des verstorbenen Spenders oder das Vorliegen eines Organspendeausweises. Das maximal tolerierte Spenderalter betrug 60 Jahre. Es wurden 317 aortale und 42 pulmonale Grafts implantiert.

### **4.3. Präparation, Sterilisation und Präservation der Homografts**

Die Entnahme der Homograft-Präparate erfolgte unter aseptischen Bedingungen (siehe Abbildung 1). Anschließend wurden die Präparate nach strengen Qualitätskriterien auf ihre Verwendbarkeit überprüft: bei morphologisch sichtbaren Fibrosierungen, ausgehenden Atheromen sowie Verkalkungen an der Gefäßwand oder den Taschenklappen wurden die Homografts verworfen. Zur Größenbestimmung wurde der Innendurchmesser der Präparate mit einem Hegarstift exakt am Klappenring vermessen.



*Abb. 1: Homograft mit Aortenwurzel und Koronararterien*

Im nächsten Schritt folgte die 24-stündige antibiotische bzw. antimykotische Dekontamination der Grafts mit Amikacin, Ciprofloxacin, Metronidazol, Vankomycin sowie Amphotericin B. Es wurde strikt darauf geachtet, dass der Zeitraum zwischen der Asystolie (bzw. dem Zeitpunkt der Aortenklemme) und dem Beginn der antibiotischen Desinfektion nicht länger als 48 Stunden (= totale Ischämiezeit) betrug.

Die Präservierung erfolgte entweder in Ringerlösung bei 4°C (als sogenannte „fresh wet valves“) oder in flüssigem Stickstoff (kryokonservierte Grafts). „Fresh wet“ Grafts haben den Nachteil, dass sie spätestens sechs Wochen nach Beginn der Einlagerung implantiert werden sollten. Kryokonservierte Allografts unterliegen keinem derartigen Zeitfenster; eine Implantation ist selbst nach vielen Jahren noch durchführbar. Die Etablierung der klinikinternen Homograftbank am Standort Großhadern im Jahr 1992 gewährleistete neben der Unabhängigkeit von kommerziellen Instituten (z.B. CryoLife®) eine hohe Anzahl verfügbarer Homografts und ermöglichte damit das Abstimmen von Patient und Prothesengröße („size matching“).

Die Kryopräservierung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll: zunächst werden die Klappenpräparate in einem Spezialmedium aus zehnprozentiger Dimethylsulfoxid-Lösung, welche als Schutz vor interstitieller Eiskristallbildung dient, zwischengelagert. Anschließend werden sie mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1°C/min auf -70°C schockgefroren, um sie danach langsam auf eine Endtemperatur von -197°C abzukühlen. Die verwendeten Lagerungsmedien wurden zum Ausschluss von Graftrekontaminationen regelmäßig mikrobiologisch getestet. Bei negativem Keimbefund erfolgte die Freigabe zur Implantation.

Das Auftauen der kryokonservierten Allografts erfolgte intraoperativ während der Vorbereitung auf die extrakorporale Blutzirkulation. Um interstitielle Eiskristallrückstände ausschließen zu können, wurde mit besonderer Sorgfalt auf die komplette Entfrostung der Klappen geachtet. Ein „Matching“ der Blutgruppen bzw. der HLA-Klassen von Spendern und Empfängern wurde nicht veranlasst.

#### **4.4. Operationstechniken**

Der AKE erfolgte sowohl über die subkoronare Implantation (n=66) als auch mithilfe der Wurzelersatztechnik (n=293). Die sogenannte Ross-Prozedur [71] wurde wegen nicht zufrieden stellender Ergebnisse in zwei Fällen von der Studie ausgeschlossen und später nicht mehr an der Herzchirurgischen Klinik durchgeführt. Sämtliche Operationen wurden über eine mediane Sternotomie eingeleitet und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im kardioplegen Herzstillstand bei moderater Perfusionshypothermie von  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Bei der subkoronaren Implantation („Freehand“-Technik) wird die allogene Herzklappe proximal der Koronarostien in die Empfängeraortenwurzel eingenäht. Im Vergleich zur Wurzelersatztechnik ist der Anteil des benötigten Fremdgewebes geringer. Der Erfolg der Operation korreliert mit dem Übereinstimmungsgrad von Homograft- und Aortenwurzel-durchmesser; selbst kleine Unterschiede können im postoperativen Verlauf zur Klappeninsuffizienz führen. Da es an unserer Klinik in zwei aufeinander folgenden subkoronaren Implantationen bereits intraoperativ zur Graftinsuffizienz gekommen war, erfolgte im März 1995 ein vollständiger Wechsel zur Wurzelersatztechnik.



Die Wurzelersatztechnik (End-zu-End-Anastomose zwischen Graft und Aorta ascendens) erfordert zwar die Reimplantation der Koronararterien, die Klappe selbst sowie die Morphologie der Aortenwurzel bleiben jedoch nahezu unberührt. Die Methode ist vor allem bei Patienten mit bakterieller Endokarditis effektiv, da in den meisten Fällen eine Beseitigung bzw. Deckung des entzündlichen Gewebes erreicht werden kann [29, 87].

#### **4.5. Nachuntersuchungen und statistische Methoden**

Die Nachuntersuchungen umfassen die Analyse der ambulanten Patientenkontrollen, die Recherche der elektronischen Akten sowie die telefonische Patientenbefragung am Ende des Follow-Ups, für die ein spezieller Fragenkatalog erstellt wurde (siehe Anhang). Die Datenerhebung endete am 12. August 2008.

Die Darstellung der Operations- und Follow-Up-Ergebnisse orientierte sich an den aktualisierten „Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations“ [24], welche zur Beschreibung von Komplikationen nach Herzklappenersatz entwickelt wurden und international anerkannt sind. Der Terminus „Morbidity“ umfasst dabei sämtliche Komplikationen der Patienten, die im Laufe des Follow-Up-Zeitraums aufgetreten waren [24]. Hierzu zählen:

- strukturelle Klappenfunktionsstörungen (z.B. Verkalkung, Perforation, Segelabriss, Ringdilatation)
- nicht-strukturelle Klappenfunktionsstörungen (z.B. paravalvuläres Leck, mechanischer Prothesendefekt bei behinderter Klappensegelbewegung, Kompression des Klappenapparates bei Aortendissektion)
- thrombembolische Ereignisse (z.B. transitorisch-ischämische Attacke, Schlaganfall, Herzinfarkt, Klappenthrombose)
- Blutungen (innerlich /äußerlich mit obligater Krankenhauseinweisung und/oder Transfusionsbehandlung)
- Prothesenendokarditiden (Infektion oder Reinfektion einer implantierten Klappe)

Der Begriff „Reoperation“ steht für jeden operativen Eingriff, bei dem eine Herzklappe repariert, verändert oder ersetzt wird [24]. Die Patientensterblichkeit („Mortalität“) wird als Gesamt-, Früh- (innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ) und Spätmortalität (später als 30 Tage nach dem AKE) dargestellt. Des Weiteren wird zwischen klappenabhängigen sowie -unabhängigen Todesursachen unterschieden [24]; letztere werden in kardiale (z.B. Herzinfarkt, fatale Arrhythmie) und extrakardiale Ursachen (z.B. Neoplasie, Trauma) unterteilt. Unbekannte Todesursachen werden als klappenabhängig eingestuft [24].

Das Outcome der Patienten wurde anhand der nachfolgenden Einflussfaktoren ermittelt:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Ätiologie des Aortenklappendefekts
- NYHA-Stadium und Herzrhythmus der Patienten
- OP-Dringlichkeit
- Präservierung, Art und Größe der Homografts
- Implantationstechnik und Koprozeduren
- Rethorakotomiepflichtigkeit
- klappenunabhängige Medikation der Patienten

Kontinuierliche Variablen wurden über die Berechnung von Spannweite, Mittelwert und Standardabweichung analysiert. Der Mittelwertvergleich abhängiger Variablen erfolgte anhand von t-Tests bei gepaarten Stichproben sowie einfaktorieller ANOVA („analysis of variances“). Kumulative Überlebensraten und Ereignisfreiheiten wurden durch Kaplan-Meier-Kurven (Konfidenzintervall: 95%) inklusive zensierter Fälle (Kreuze) sowie der Anzahl nicht-zensierter lebender Patienten („patients at risk“) dargestellt. Die linearisierte Rate wurde als Bruch zwischen Ereignishäufigkeit (in Prozent) und mittlerer Follow-Up-Zeit (in Jahren) angegeben. Die univariate Analyse kategorialer Faktoren erfolgte anhand von Log-Rank- bzw. Chi-Quadrat-Tests, die multivariate Analyse mittels Cox-Regression nach der Wald-Methode (schrittweise rückwärts). Das Signifikanzniveau lag gemäß dem internationalen Standard bei 5%. Sämtliche statistischen Methoden wurden durch Herrn Dr. Müller sowie Herrn Schmidt vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) am Klinikum Großhadern kontrolliert und bestätigt.

Zur Beurteilung der transösophagealen und transthorakalen Echokardiographiedaten wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (planimetrisch), der Aortenwurzeldurchmesser, der transvalvuläre systolische Druckgradient sowie der Aorteninsuffizienzgrad der Patienten ermittelt.

Die Herzchodaten wurden über die Berechnung von Spannweite, Mittelwert, Median und Standardabweichung ausgewertet; die Darstellung erfolgte hauptsächlich durch Box-Whisker-Plots („Boxplots“): der Kasten („Box“) eines solchen Diagramms enthält dabei den Median (waagrechter Strich) sowie das obere und untere Quartil (Flächen zwischen Median und Boxrand) einer Verteilung. Die Flächensumme stellt den Interquartilbereich dar, die Boxlänge gibt Hinweise auf die Streuung. „Whisker“ (senkrechte Linien) zeigen anhand ihrer waagrechten Enden das Maximum/Minimum an, sofern die Daten nicht mehr als das 1,5-fache des Interquartilbereichs vom Median abweichen. Datenpunkte außerhalb der Whisker-Zonen werden als „Ausreißer“ (Kreuze) bezeichnet.

Die Klassifikation der Strukturalterationen erfolgte anhand der Definition von Yacoub et al. [85]: degenerativ bedingte Homograft-Stenosierungen wurden bei einem maximalen systolischen Druckgradienten zwischen 30 und 50 mmHg als moderat sowie bei einem Gradienten von mehr als 50 mmHg als schwer eingestuft. Homograft-Regurgitationen wurden je nach Höhe der Regurgitationsfraktion (RF) in gering- (RF: <20%; AI Grad I), mittel- (RF: 20-60%; AI Grad II-III) und hochgradig (RF: >60%; AI Grad IV) unterteilt. Die Erfassung und Verarbeitung der Patientendaten wurde mithilfe der nachfolgenden Software-Programme realisiert:

| <b>Produkt</b> | <b>Hersteller</b>          | <b>Kontaktadresse</b>   |
|----------------|----------------------------|---|
| Kardiosoft     | Kardiomed GmbH             | Anglerstraße 6<br>80339 München   |
| Excel 2003     | Microsoft Deutschland GmbH | Geschäftsstelle München<br>Konrad-Zuse-Straße 1<br>85716 Unterschleißheim |
| SPSS 16.0      | SPSS Inc.                  | 233 S. Wacker Drive<br>Chicago, IL 60606-6307                             |

*Tab. 1: Datenverarbeitungsprogramme*

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Patientenkollektiv

#### 5.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung

Die Gesamtkohorte (n=359) setzt sich aus 262 männlichen (73%) und 97 weiblichen (27%) Patienten zusammen. Das mittlere Alter bei Implantation betrug  $51,6 \pm 12,7$  Jahre (Minimum 12, Maximum 83 Jahre), die mittlere Follow-Up-Zeit lag bei  $9,4 \pm 3,8$  Jahren (Minimum: 96 Tage, Maximum: 16,2 Jahre). Zur Beurteilung von Altersunterschieden wurde das Kollektiv in drei Gruppen aufgeteilt:

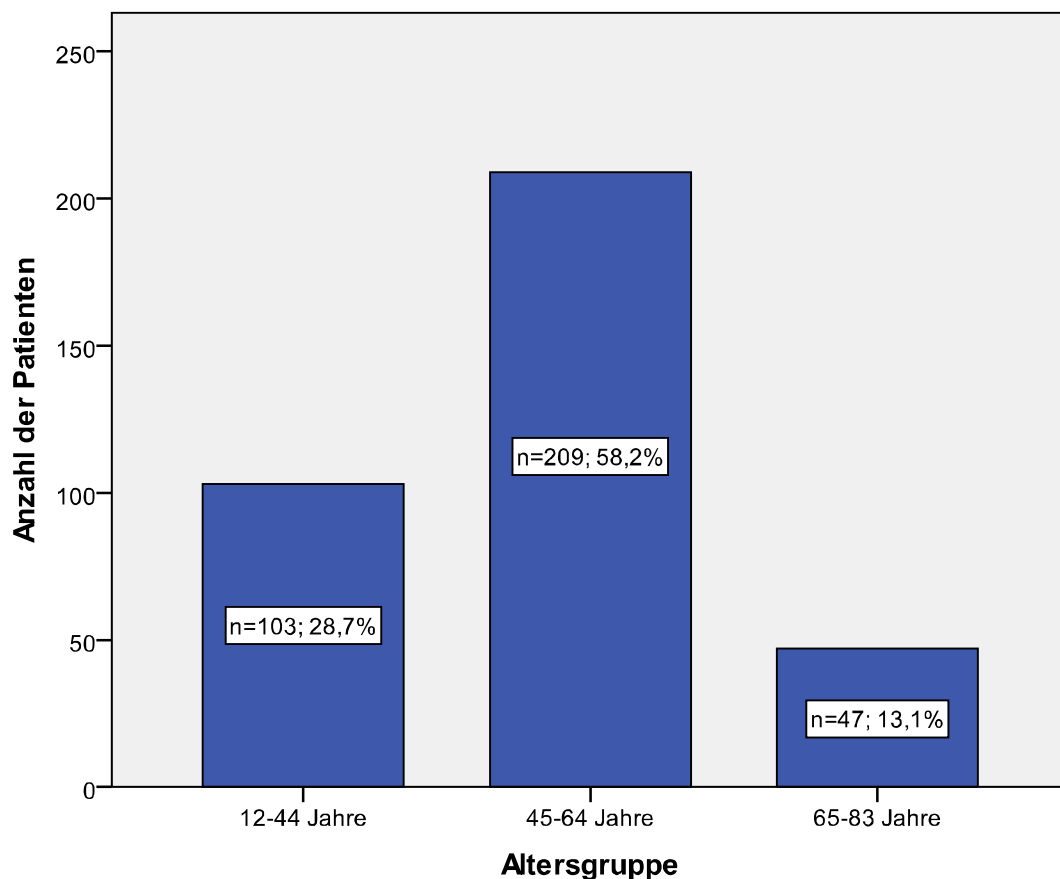


Abb. 2: Altersgruppenverteilung der Patienten

## 5.1.2. Prä- und postoperative Befunde

### 5.1.2.1. NYHA-Stadium

Die klinischen Beschwerden der Patienten wurden anhand der funktionellen NYHA-Klassifikation entsprechend der individuellen Leistungsfähigkeit beurteilt.

In etwa der Hälfte aller Fälle entsprachen die präoperativ angegebenen Beschwerden einem NYHA-Stadium II, mehr als ein Drittel wurde als Stadium III eingestuft. Die Stadien I und IV waren eher selten (siehe Abbildung 3). Der statistische Mittelwert lag bei  $2,4 \pm 0,7$ .

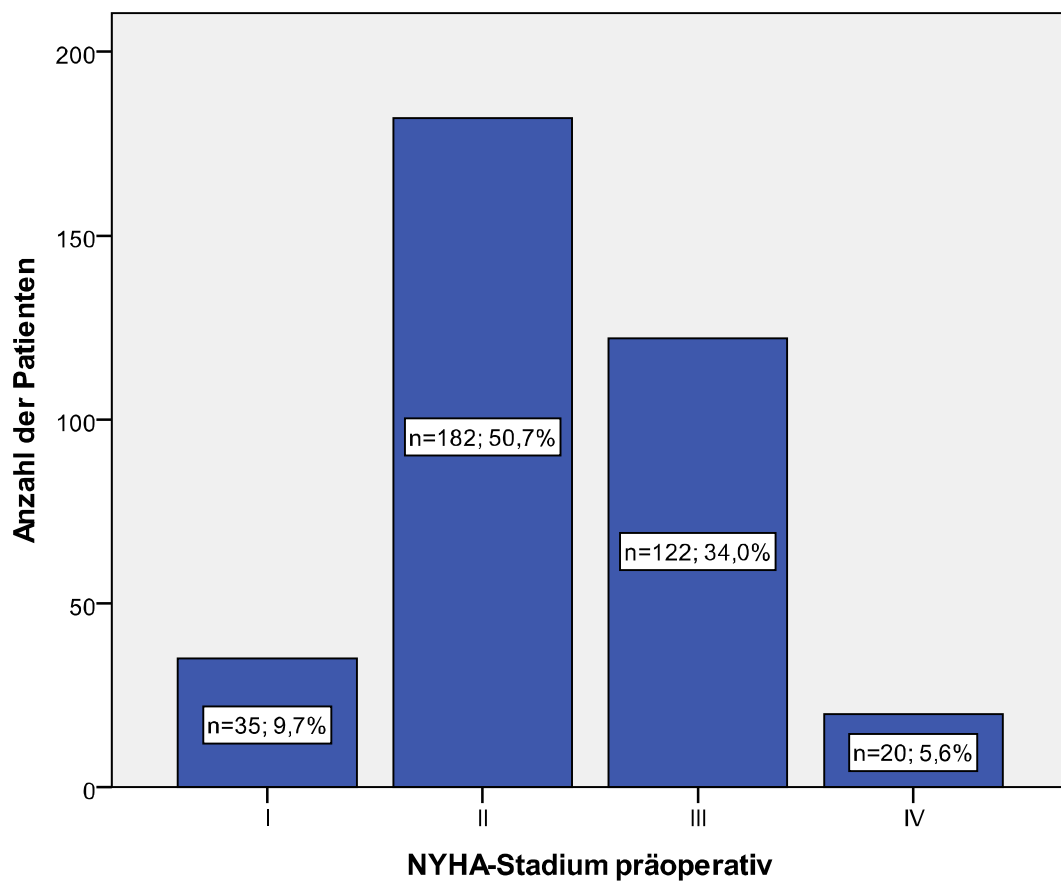


Abb. 3: Präoperatives NYHA-Stadium

In der telefonischen Befragung am Ende des Follow-Ups wurden 268 Patienten auf ihre körperliche Belastungsfähigkeit angesprochen. 66 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, bei 25 Patienten konnte aus anderen Gründen (Verzug etc.) kein Status am Ende des Nachverfolungszeitraums erhoben werden. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der evaluierten Stadien; NYHA-Stadium IV wurde nicht angegeben. Der Mittelwert sank auf  $1,4 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

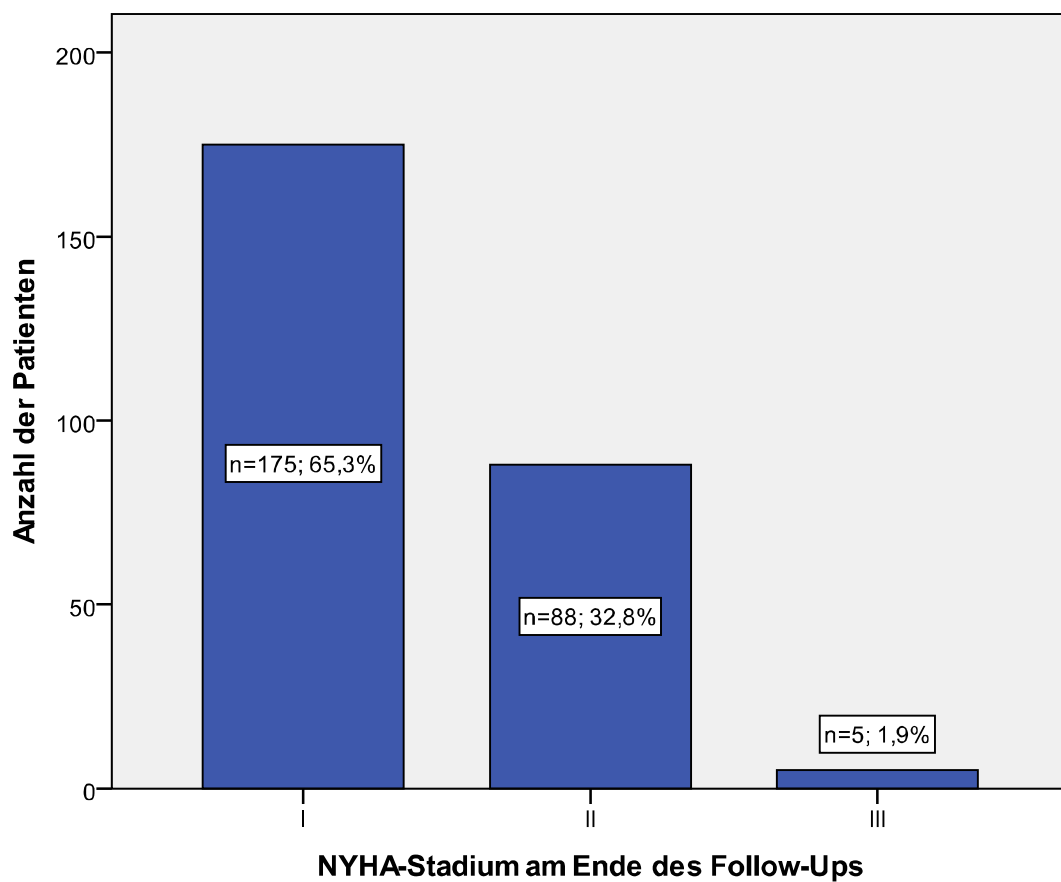


Abb. 4: NYHA-Stadium am Ende des Follow-Ups

### 5.1.2.2. Herzrhythmus

Im präoperativen EKG zeigten 333 Patienten einen Sinusrhythmus, 20 intermittierendes oder permanentes Vorhofflimmern und sechs Patienten hatten einen Herzschrittmacher:

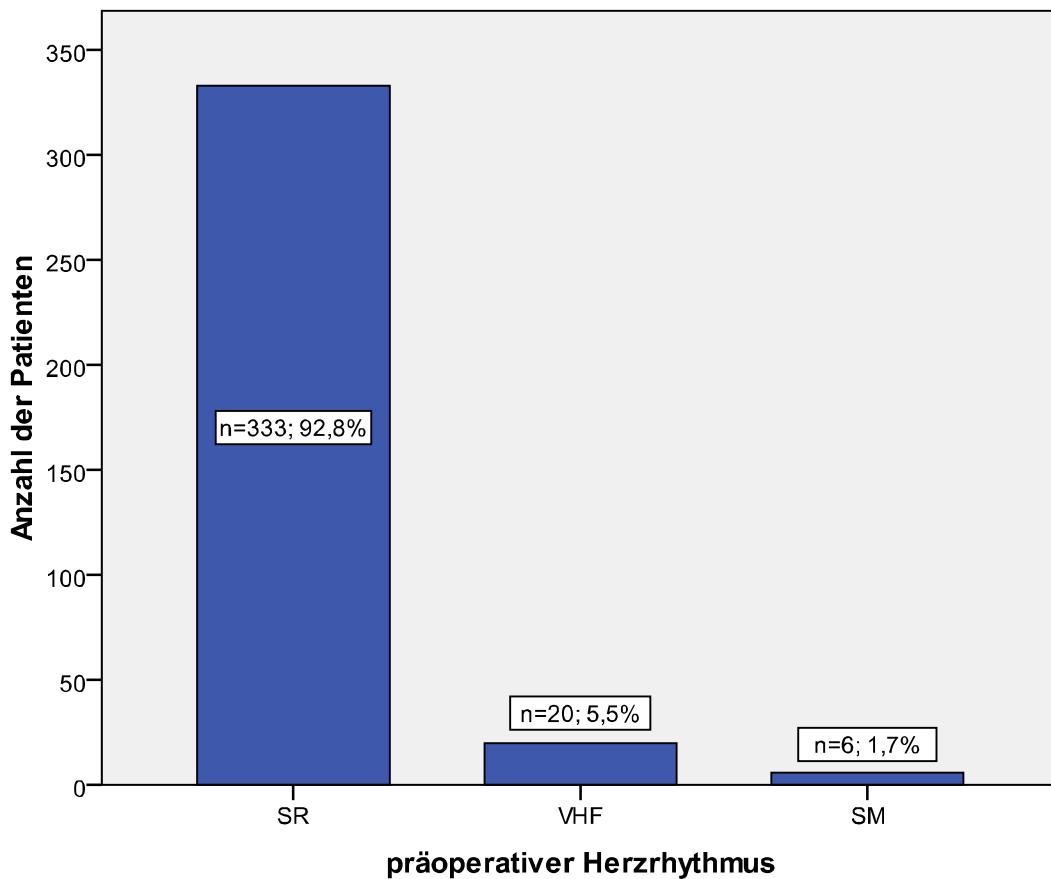


Abb. 5: Präoperativer Herzrhythmus

Im späten postoperativen Verlauf wurde der Herzrhythmus durch EKG-Kontrollen sowie anhand der telefonischen Befragung am Ende des Follow-Ups ermittelt. Bei 20 Patienten konnte aus unterschiedlichen Gründen (Verzug etc.) kein Status erhoben werden.

244 Patienten befanden sich im Sinusrhythmus, sieben berichteten über Vorhofflimmern und 22 hatten einen Herzschrittmacher. 15 Schrittmacherimplantationen erfolgten bereits wenige Tage nach dem AKE aufgrund eines intraoperativ entstandenen atrioventrikulären Blocks dritten Grades.

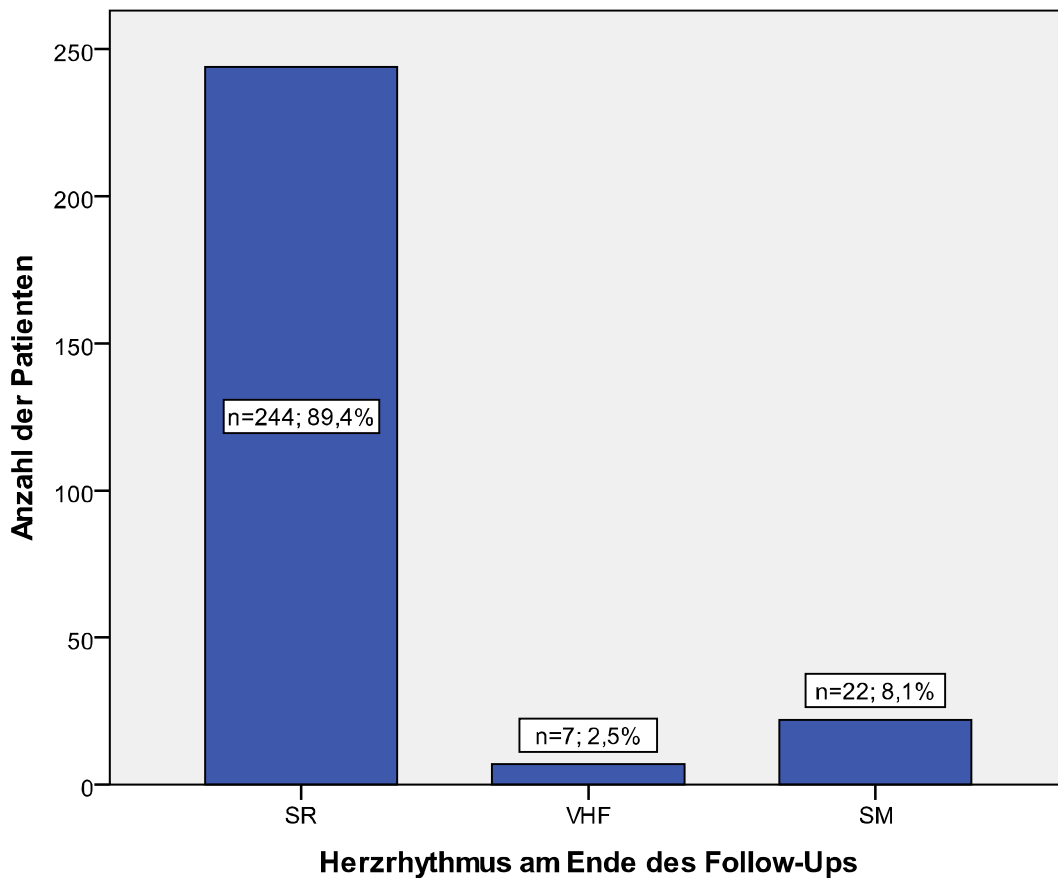


Abb. 6: Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

### 5.1.2.3. Indikation

Die Operation erfolgte in der Regel bei Vorliegen typischer klinischer Symptome wie Angina pectoris, Schwindel, Synkope oder Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, darüber hinaus bei Patienten mit schwerer asymptomatischer Aortenklappenstenose/-insuffizienz (Ejektionsfraktion <50%, Aortenklappenöffnungsfläche <1 cm<sup>2</sup>, mittlerer transvalvulärer Druckgradient >50 mmHg, Zunahme der linksventrikulären Dilatation etc.).

Die häufigsten Diagnosen waren primär-degenerative Aortenklappenstenosen (41,0%), Aortenklappeninsuffizienzen (25,1%), kombinierte Aortenvitien (15,5%) sowie Nativ- bzw. Prothesenendokarditiden (17,8%). In zwei Fällen (0,6%) bestand zusätzlich zum Aortenklappendefekt eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (HOKM), die wegen septumnaher Hypertrophie des linken Ventrikels zur endsystolischen Einengung



der linksventrikulären Ausflussbahn führte. Der Klappenreersatz (Re-AKE) erfolgte hauptsächlich wegen Prothesenendokarditis (5,3%) sowie in zwei Fällen (0,6%) aufgrund massiver Verkalkung des Erstersatzes (Ionescu-Shiley-Xenograft, Berlin-Homograft).

#### 5.1.2.4. Vitiumätiologie

Abbildung 7 zeigt die Unterteilung der Klappendefekte nach degenerativer (AS, AI, kombinierte Vitien, Re-AKE wegen SVD) und infektiöser (akute Nativ- bzw. Prothesenendokarditiden) Ätiologie:

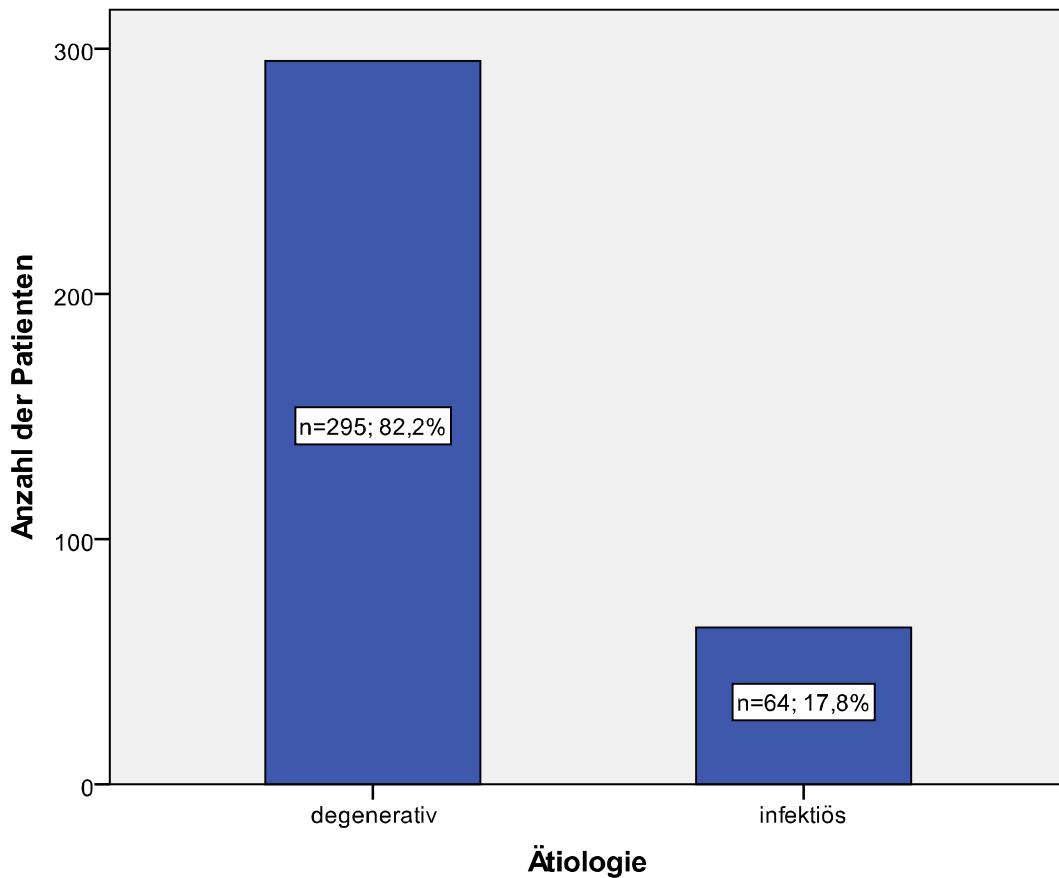


Abb. 7: Unterteilung der Klappendefekte nach degenerativer und infektiöser Ätiologie

#### 5.1.2.5. Dringlichkeit

85,5% der Patienten (n=307) wurden elektiv operiert. Bei myokardialer Beeinträchtigung durch das Vitium wurde der Aortenklappenersatz als dringlich eingestuft (n=37; 10,3%). Bei kardiogenem Schock und drohendem Multiorganversagen erfolgte eine notfallmäßige Operation (n=15; 4,2%). In Tabelle 2 sind die OP-Indikationen mit den entsprechenden Dringlichkeiten dargestellt:

|                   |                           | OP-Dringlichkeit |           |              |        |
|-------------------|---------------------------|------------------|-----------|--------------|--------|
|                   |                           | elektiv          | dringlich | notfallmäßig | gesamt |
| <b>Indikation</b> | Aortenklappenstenose      | 141              | 5         | 1            | 147    |
|                   | Aortenklappeninsuffizienz | 82               | 5         | 3            | 90     |
|                   | kombiniertes Vitium       | 54               | 2         | 0            | 56     |
|                   | Re-AKE wegen SVD          | 2                | 0         | 0            | 2      |
|                   | native Endokarditis       | 18               | 17        | 10           | 45     |
|                   | Prothesenendokarditis     | 10               | 8         | 1            | 19     |
|                   | gesamt                    | 307              | 37        | 15           | 359    |

Tab. 2: Indikationen und OP-Dringlichkeit

In der Patientengruppe mit nativer Aortenklappenendokarditis erfolgten fast die Hälfte aller dringlichen sowie zwei Drittel der Notfall-Operationen. Auch der Klappenreersatz wegen Prothesenendokarditis erfolgte häufiger dringlich oder notfallmäßig.

### 5.2. Operationsdaten

#### 5.2.1. Graftart und -größe

Es wurden sowohl aortale (n=317; 88,3%) als auch pulmonale Grafts (n=42; 11,7%) implantiert, die entweder kryopräserviert (n=333; 92,8%) oder als „fresh wet“ Grafts (n=26; 7,2%) verwendet wurden:

|                 |          | Graftpräservation |             |        |
|-----------------|----------|-------------------|-------------|--------|
|                 |          | kryopräserviert   | "fresh wet" | gesamt |
| <b>Graftart</b> | aortal   | 293               | 24          | 317    |
|                 | pulmonal | 40                | 2           | 42     |
|                 | gesamt   | 333               | 26          | 359    |

Tab. 3: Graftart und -präservation

In Abbildung 8 wird die Verteilung der Homograft-Innendiameter dargestellt. Der Mittelwert lag bei  $23,4 \pm 2,2$  mm.

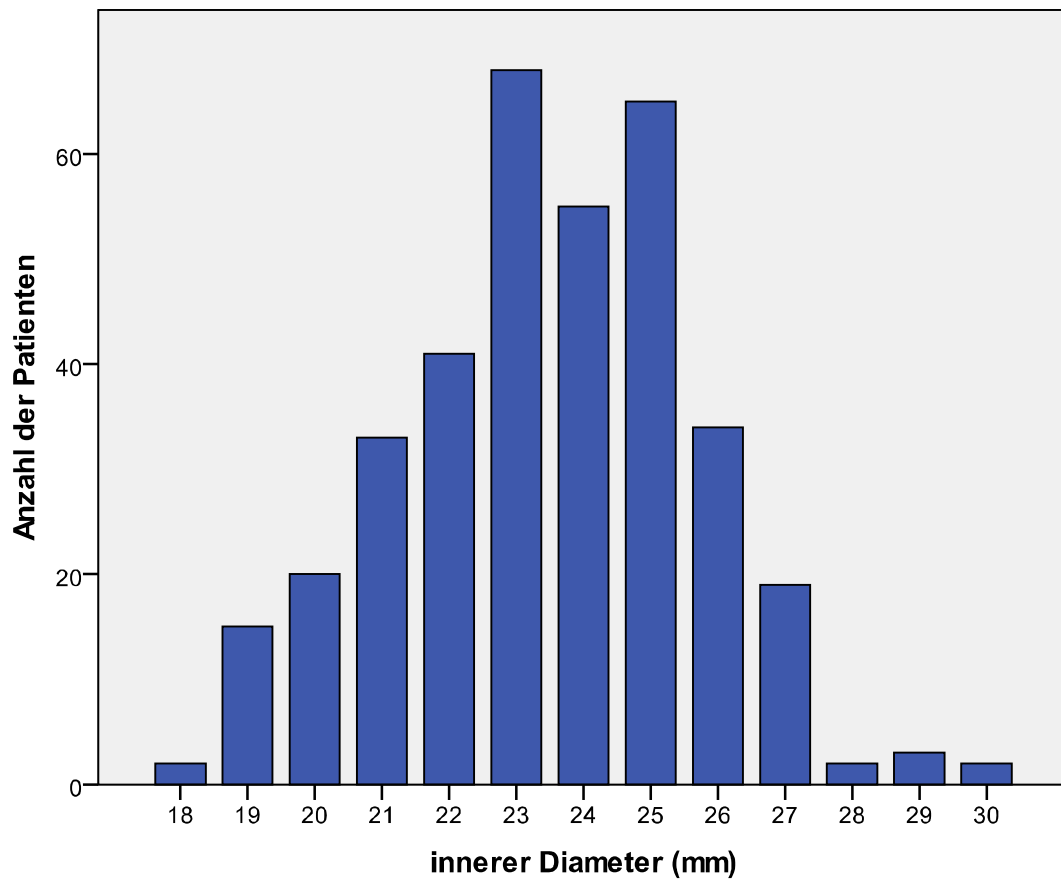


Abb. 8: Häufigkeit der verwendeten Klappendurchmesser

### 5.2.2. Implantationstechniken

An Implantationstechniken wurden sowohl die subkoronare Implantation als auch die Wurzelersatztechnik verwendet:

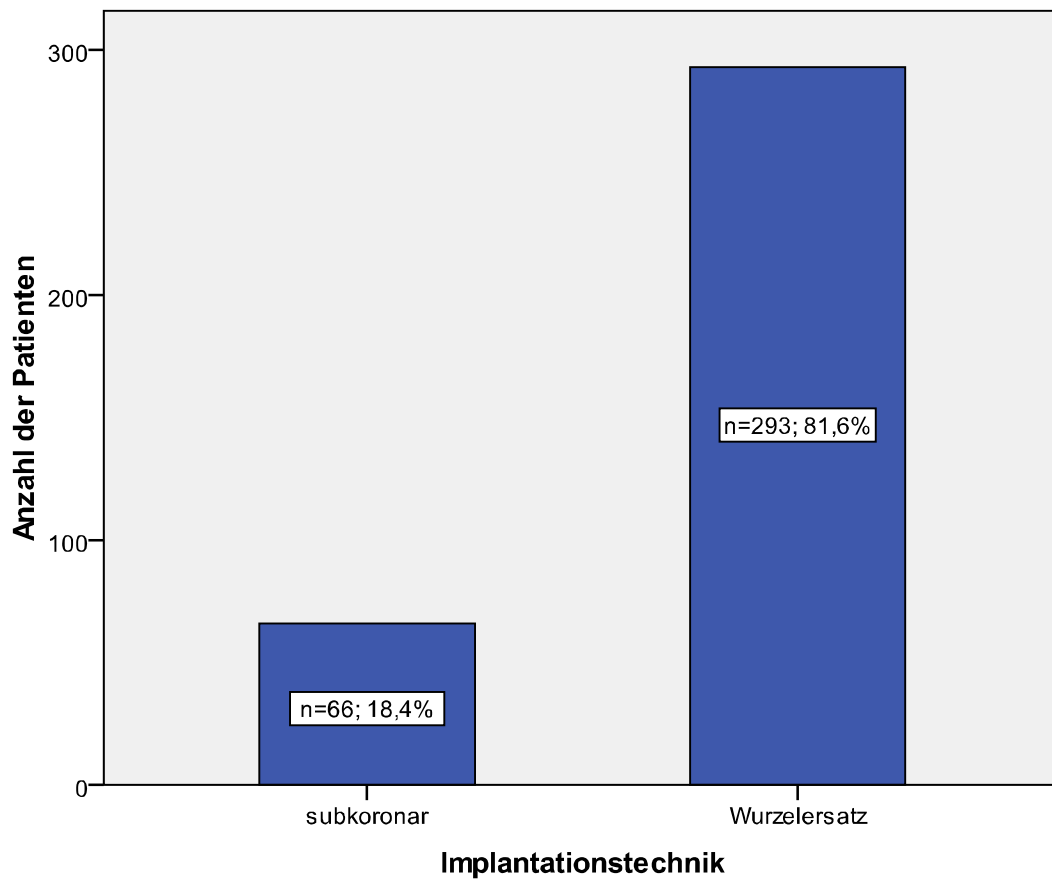


Abb. 9: Implantationstechniken

### 5.2.3. Koprozeden

Die häufigste Koprozeden war der Ersatz der Aorta ascendens (n=75; 20,9%). Mehr als ein Drittel der Patienten (36,8%) benötigte mindestens eine Koprozeden, bei 15 Patienten (4,2%) waren mindestens zwei zusätzliche Prozeduren erforderlich. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der durchgeführten Koprozeden:

|                       |                        | <b>n</b> | <b>%</b>   |
|-----------------------|------------------------|----------|------------|
| <b>Koprozedur(en)</b> | AAE                    | 75       | 20,9       |
|                       | ACB                    | 28       | 7,8        |
|                       | MKE/R                  | 13       | 3,6        |
|                       | TKE/R                  | 1        | 0,3        |
|                       | AAE + ACB              | 12       | 3,3        |
|                       | AAE + MKE/R            | 1        | 0,3        |
|                       | ACB + MKE/R            | 1        | 0,3        |
|                       | AAE + ACB + TKE/R      | 1        | 0,3        |
|                       | mindestens eine (zwei) | 132 (15) | 36,8 (4,2) |
|                       | keine                  | 227      | 63,2       |
|                       | gesamt                 | 359      | 100,0      |

Tab. 4: Koprozeduren

#### 5.2.4. Bypass- und Aortenabklemmzeit

Die mittlere extrakorporale Bypasszeit betrug  $170 \pm 56$  min, die mittlere Aortenabklemmzeit  $123 \pm 34$  min. Bei infektiöser Ätiologie lag die Bypass- bzw. Klemmzeit signifikant höher als bei degenerativer Genese:

|                   |             | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|-----------|---------------|
| <b>Bypasszeit</b> | degenerativ | 91             | 400            | 162               | 42        | <0,001        |
|                   | infektiös   | 100            | 512            | 212               | 88        |               |
| <b>Klemmzeit</b>  | degenerativ | 60             | 204            | 118               | 25        | <0,001        |
|                   | infektiös   | 78             | 398            | 148               | 58        |               |

Tab. 5: Bypass- und Klemmzeiten (in min), abhängig von der Ätiologie

Falls zusätzliche Prozeduren (AAE, ACB etc.) erforderlich waren, gestaltete sich der Eingriff ebenfalls zeitaufwändiger:

|                   |                  | Minimum | Maximum | Mittelwert | SD | p-Wert |
|-------------------|------------------|---------|---------|------------|----|--------|
| <b>Bypasszeit</b> | AKE              | 100     | 369     | 158        | 45 | <0,001 |
|                   | AKE + Koprozedur | 91      | 512     | 193        | 66 |        |
| <b>Klemmzeit</b>  | AKE              | 60      | 219     | 115        | 25 | <0,001 |
|                   | AKE + Koprozedur | 68      | 398     | 138        | 44 |        |

Tab. 6: Bypass- und Klemmzeiten (in min), abhängig von der Anzahl der operativen Prozeduren

### 5.2.5. Rethorakotomien

Die postoperative Wiedereröffnung des Brustkorbes erfolgte bei 30 Patienten, vor allem aufgrund von Nachblutungen (n=20; 5,6%) und Perikardtamponaden (n=8; 2,2%). Zwei Patienten (0,6%) mussten wegen Wundheilungsstörungen rethorakotomiert werden.

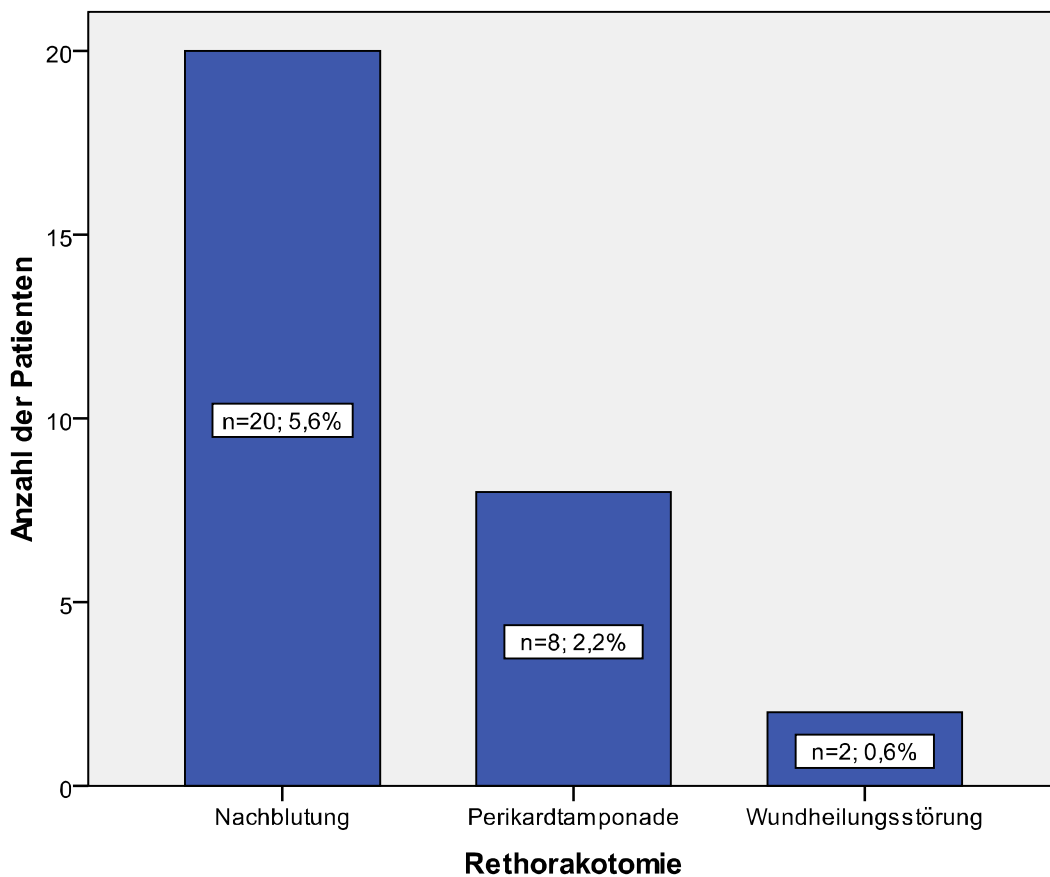


Abb. 10: Rethorakotomien

### 5.3. Mortalität

#### 5.3.1. Gesamtmortalität

Insgesamt starben 66 Patienten (18,4% des Gesamtkollektivs), was einer linearisierten Rate von 2,1%/Jahr entspricht. Die mittlere Überlebenszeit betrug  $8,9 \pm 4,3$  Jahre (Minimum: 0 Tage, Maximum: >16 Jahre). Die reale Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 91,6%, nach fünf Jahren bei 87,5%, nach zehn Jahren bei 84,7% und nach 15 Jahren bei 81,6%. Abbildung 11 zeigt die kumulative Überlebensrate des Patientenkollektivs (inklusive früh verstorbener Patienten), die auf  $71 \pm 5\%$  nach 15 Jahren geschätzt wurde. Die Anzahl der „patients at risk“ erscheint im Abstand von je fünf Jahren:

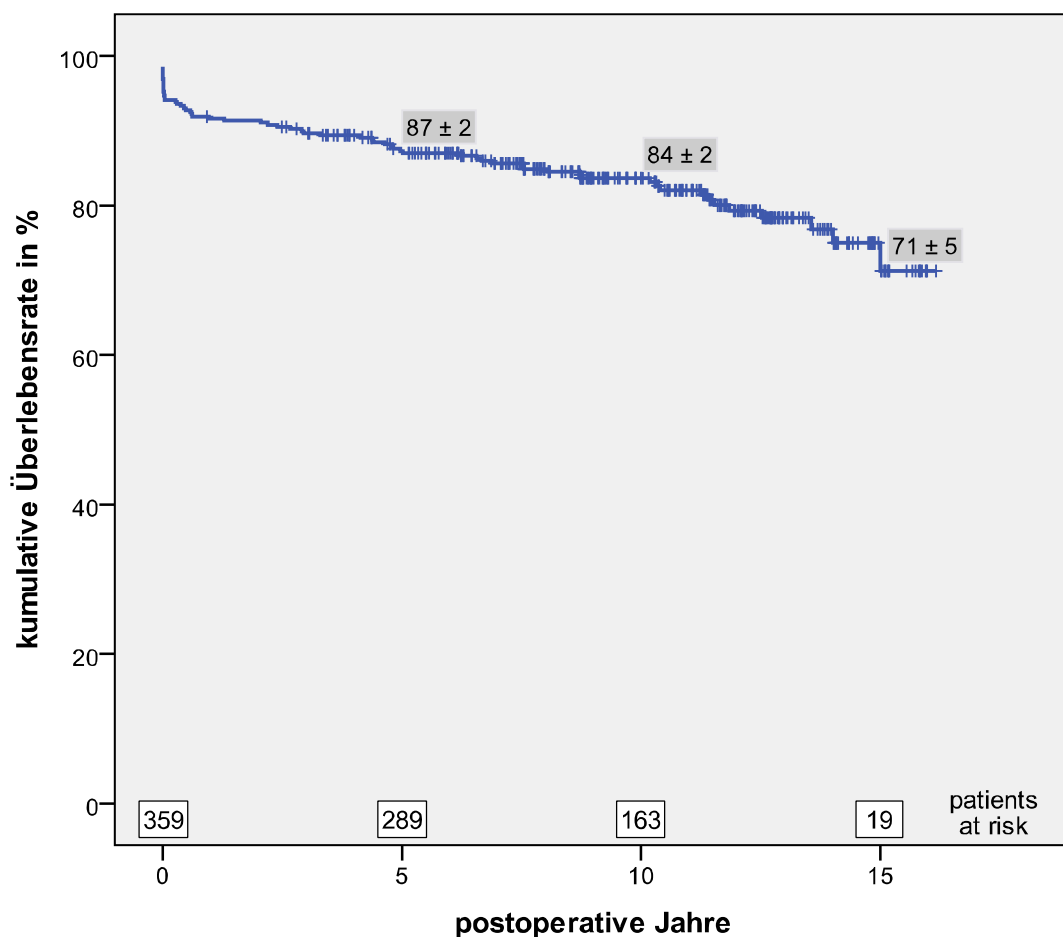


Abb. 11: Kumulative Überlebensrate des Gesamtkollektivs

### 5.3.2. Frühmortalität

In den ersten 30 Tagen postoperativ starben 21 Patienten (5,8% des Gesamtkollektivs). Zwölf davon starben an Herz-Kreislauf-Versagen, wobei kein direkter Zusammenhang mit dem Aortenklappenersatz hergestellt werden konnte (klappenunabhängige kardiale Todesursachen). Neun Fälle waren klappenassoziiert (bei unbekannter Todesursache). Tabelle 7 stellt die OP-Indikationen der früh verstorbenen Patienten dar:

|                   |                       | Frühmortalität |          |           |
|-------------------|-----------------------|----------------|----------|-----------|
|                   |                       | n              | % (n=21) | % (n=359) |
| <b>Indikation</b> | AS                    | 2              | 9,5      | 0,557     |
|                   | AI                    | 2              | 9,5      | 0,557     |
|                   | kombiniertes Vitium   | 2              | 9,5      | 0,557     |
|                   | native Endokarditis   | 6              | 28,6     | 1,671     |
|                   | Prothesenendokarditis | 9              | 42,9     | 2,507     |
|                   | gesamt                | 21             | 100,0    | 5,849     |

Tab. 7: OP-Indikationen der früh verstorbenen Patienten

Die Frühmortalitätsrate von Patienten mit infektiöser Ätiologie lag bei 23,4%, Patienten mit degenerativer Genese hatten lediglich eine Rate von 2,0%. 42,9% der frühmortalen Patienten waren aufgrund von Prothesenendokarditiden operiert worden, 28,6% wegen nativer Endokarditis. Fünf von sechs Patienten, die bereits intraoperativ verstarben, wurden aufgrund einer Reinfektion des Erst- (n=3) bzw. Zweitersatzes (n=2) behandelt. Bei sieben der früh verstorbenen Patienten erfolgte der AKE dringlich, bei drei sogar notfallmäßig.

Die folgende Tabelle zeigt die multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Frühmortalitätsrate der Patienten:



| Faktoren             | Cox-Regression              |                     |                   |                 |                          |              |
|----------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|--------------|
|                      | Regressions-<br>koeffizient | Standard-<br>fehler | Signifikanz       | Hazard<br>Ratio | 95,0% Konfidenzintervall |              |
|                      |                             |                     |                   |                 | untere Grenze            | obere Grenze |
| männlich             | 0,018                       | 0,609               | 0,977             | 1,018           | 0,309                    | 3,357        |
| weiblich             | 0                           |                     | 0,977             | 1               |                          |              |
| 12-44 Jahre          | -2,112                      | 0,855               | 0,013             | 0,121           | 0,023                    | 0,646        |
| 45-64 Jahre          | -0,962                      | 0,522               | 0,065             | 0,382           | 0,138                    | 1,062        |
| 65-83 Jahre          | 0                           |                     | 0,034             | 1               |                          |              |
| degenerativ          | -2,445                      | 0,590               | < 0,001           | 0,087           | 0,027                    | 0,276        |
| infektiös            | 0                           |                     | < 0,001           | 1               |                          |              |
| NYHA I / II präop.   | -1,057                      | 0,599               | 0,078             | 0,348           | 0,107                    | 1,125        |
| NYHA III / IV präop. | 0                           |                     | 0,078             | 1               |                          |              |
| SR / SM präop.       | -0,876                      | 0,624               | 0,160             | 0,416           | 0,122                    | 1,415        |
| VHF präop.           | 0                           |                     | 0,160             | 1               |                          |              |
| elektiv              | -0,150                      | 0,598               | 0,802             | 0,861           | 0,267                    | 2,778        |
| dringlich / Notfall  | 0                           |                     | 0,802             | 1               |                          |              |
| aortal               | -1,927                      | 0,718               | 0,007             | 0,146           | 0,036                    | 0,594        |
| pulmonal             | 0                           |                     | 0,007             | 1               |                          |              |
| 18-23 mm             | -0,035                      | 0,587               | 0,952             | 0,965           | 0,305                    | 3,052        |
| 24-30 mm             | 0                           |                     | 0,952             | 1               |                          |              |
| subkoronare Impl.    | -0,398                      | 0,860               | 0,644             | 0,672           | 0,124                    | 3,627        |
| Wurzelersatz         | 0                           |                     | 0,644             | 1               |                          |              |
| keine Rethorakotomie | 1,497                       | 1,038               | 0,149             | 4,468           | 0,584                    | 34,187       |
| Rethorakotomie       | 0                           |                     | 0,149             | 1               |                          |              |
| keine Koprozedur     | -0,272                      | 0,528               | 0,607             | 0,762           | 0,271                    | 2,145        |
| ≥ eine Koprozedur    | 0                           |                     | 0,607             | 1               |                          |              |
| 12-44 Jahre          | -2,139                      | 0,701               | <b>0,002</b>      | 0,118           | 0,030                    | 0,465        |
| 45-64 Jahre          | -1,039                      | 0,487               | <b>0,033</b>      | 0,354           | 0,136                    | 0,919        |
| 65-83 Jahre          | 0                           |                     | <b>0,006</b>      | 1               |                          |              |
| degenerativ          | -2,731                      | 0,495               | <b>&lt; 0,001</b> | 0,066           | 0,025                    | 0,175        |
| infektiös            | 0                           |                     | <b>&lt; 0,001</b> | 1               |                          |              |
| aortal               | -1,467                      | 0,541               | <b>0,007</b>      | 0,231           | 0,080                    | 0,666        |
| pulmonal             |                             |                     | <b>0,007</b>      | 1               |                          |              |

Tab. 8: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Frühmortalitätsrate

Nach der Wald-Methode wurden sämtliche nicht-signifikanten Faktoren (Geschlecht, präoperatives NYHA-Stadium, präoperativer Herzrhythmusstatus, OP-Dringlichkeit, Graftgröße, Implantationstechnik, Rethorakotomie- sowie Koprozedurstatus) schrittweise rückwärts ausgeschlossen. Aus Übersichtsgründen erscheint in den Tabellen zur Cox-Regression immer nur der erste und letzte Schritt der Kalkulation.

In der multivariaten Analyse zeigten lediglich die Faktoren „Altersgruppe“, „Ätiologie“ und „Graftart“ einen signifikanten Einfluss auf die Frühmortalitätsrate der Patienten: das Frühmortalitätsrisiko der 65- bis 83-Jährigen lag mehr als achtmal höher als das Risiko der 12- bis 44-Jährigen (HR: 0,118; KI: 0,030-0,465;  $p=0,002$ ). Im Vergleich zu den 45- bis 64-Jährigen (HR: 0,354; KI: 0,136-0,919) hatte die älteste Patientengruppe ein fast dreimal so hohes Risiko ( $p=0,033$ ). Für Patienten mit degenerativer Ätiologie des Aortenklappendefektes (HR: 0,066; KI: 0,025-0,175) wurde ein um 93,4% niedrigeres Frühmortalitätsrisiko als für Patienten mit infektiöser Genese berechnet ( $p<0,001$ ). Des Weiteren hatten Patienten mit aortalen Grafts (HR: 0,231; KI: 0,080-0,666) ein um 76,9% niedrigeres Risiko als Patienten mit pulmonalen Grafts ( $p=0,007$ ).

### **5.3.3. Spätmortalität**

Von den übrigen 338 Patienten verstarben 45 (13,3%) im weiteren Verlauf, was einer linearisierten Rate von 1,4%/Jahr entspricht. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die nicht bereits innerhalb von 30 Tagen nach dem AKE gestorben waren, lag bei  $9,4 \pm 3,8$  Jahren.

Bei 24 Patienten wurden klappenassoziierte Todesursachen festgestellt (0,8%/Jahr): ein männlicher Patient mit extremer Homograftverkalkung (SVD) verstarb während einer notfallmäßigen Reoperation, die übrigen 23 Patienten starben plötzlich bzw. unerwartet (Ursachen unbekannt). Bei 21 Patienten wurden klappenunabhängige Todesursachen festgestellt, von denen zehn kardial und elf extrakardial bedingt waren. Tabelle 9 zeigt, mit welcher Häufigkeit späte Todesfälle innerhalb der verschiedenen Indikationsgruppen aufgetreten waren:

|                   |                       | Spätmortalität      |       |                     |      |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-------|---------------------|------|
|                   |                       | absolute Häufigkeit |       | relative Häufigkeit |      |
|                   |                       | n                   | %     | Anteil              | %    |
| <b>Indikation</b> | AS                    | 12                  | 26,7  | 12 / 145            | 8,3  |
|                   | AI                    | 13                  | 28,9  | 13 / 88             | 14,8 |
|                   | kombiniertes Vitium   | 10                  | 22,2  | 10 / 54             | 18,5 |
|                   | Re-AKE wegen SVD      | 0                   | 0,0   | 0 / 2               | 0,0  |
|                   | native Endokarditis   | 7                   | 15,5  | 7 / 39              | 17,9 |
|                   | Prothesenendokarditis | 3                   | 6,7   | 3 / 10              | 30,0 |
|                   | gesamt                | 45                  | 100,0 | 45 / 338            | 13,3 |

Tab. 9: OP-Indikationen der spät verstorbenen Patienten

Obwohl die Indikationsgruppe „Prothesenendokarditis“ nur einen geringen absoluten Anteil später Todesfälle verzeichnet, so liegt ihr relativer Anteil mit 30,0% im Vergleich zu den übrigen Gruppen am höchsten.

Im Folgenden wurde der univariate Einfluss von Faktoren auf die Spätmortalitätsrate der Patienten überprüft:

| <b>Faktor</b>              | <b>verglichene Parameter</b>      | <b>höhere kumulative Überlebensrate (spät postoperativ)</b> | <b>Signifikanz (p) im Log-Rank-Test</b> |
|----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Geschlecht                 | männlich vs. weiblich             | weiblich  | 0,855                                   |
| Altersgruppe               | 12-44 vs. 45-64 vs. 65-83         | 12-44 > 45-64 > 65-83                                       | <b>0,002</b>                            |
| Ätiologie                  | degenerativ vs. infektiös         | degenerativ   | 0,103                                   |
| präoperatives NYHA-Stadium | I / II vs. III / IV               | III / IV  | 0,158                                   |
| präoperativer Herzrhythmus | SR / SM vs. VHF                   | SR / SM   | <b>0,003</b>                            |
| OP-Dringlichkeit           | elektiv vs. dringlich / Notfall   | elektiv   | <b>0,046</b>                            |
| Präservierung              | kryopräserviert vs. "fresh wet"   | kryopräserviert   | 0,331                                   |
| Graftart                   | aortal vs. pulmonal               | aortal  | 0,744                                   |
| Graftgröße                 | 18-23 mm vs. 24-30 mm             | 18-23 mm  | 0,055                                   |
| Implantationstechnik       | subkoronar vs. Wurzelersatz       | Wurzelersatz  | 0,812                                   |
| Rethorakotomiestatus       | negativ vs. positiv (alle Gründe) | negativ   | <b>0,008</b>                            |
| Koprozedur                 | keine vs. mindestens eine         | mindestens eine   | 0,431                                   |

Tab. 10: Univariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Spätmortalitätsrate

In der univariaten Analyse ergaben sich signifikante Parameterunterschiede bei den Faktoren „Altersgruppe“, „präoperativer Herzrhythmus“, „OP-Dringlichkeit“ sowie „Rethorakotomiestatus“. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die kumulativen Überlebensraten der jeweiligen Subgruppen (exklusive der frühmortalen Patienten) an:

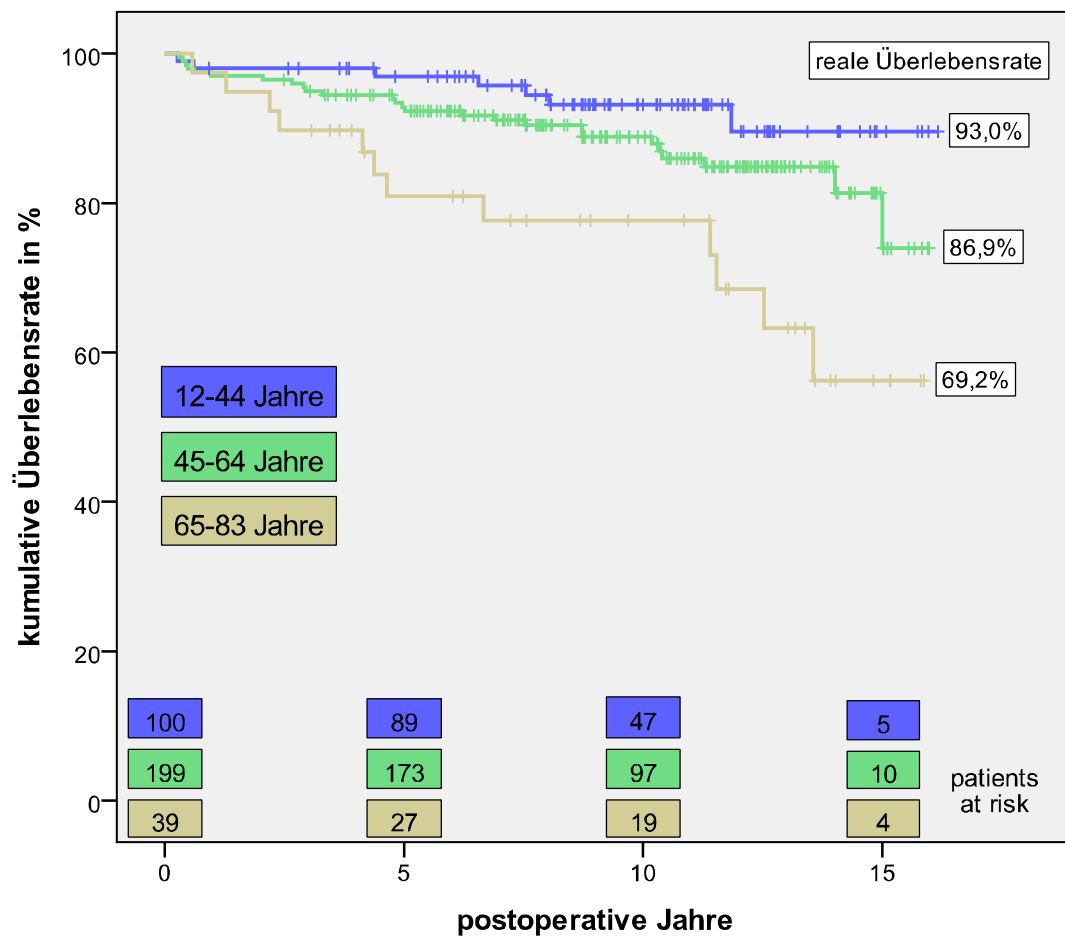


Abb. 12: Überlebensrate, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Patienten bis 44 Jahre zeigten eine höhere Überlebensrate als Patienten zwischen 45 und 64 bzw. 65 und 83 Jahren ( $p=0,002$ ). Die Lebenserwartung der ältesten Gruppe wurde am niedrigsten geschätzt.

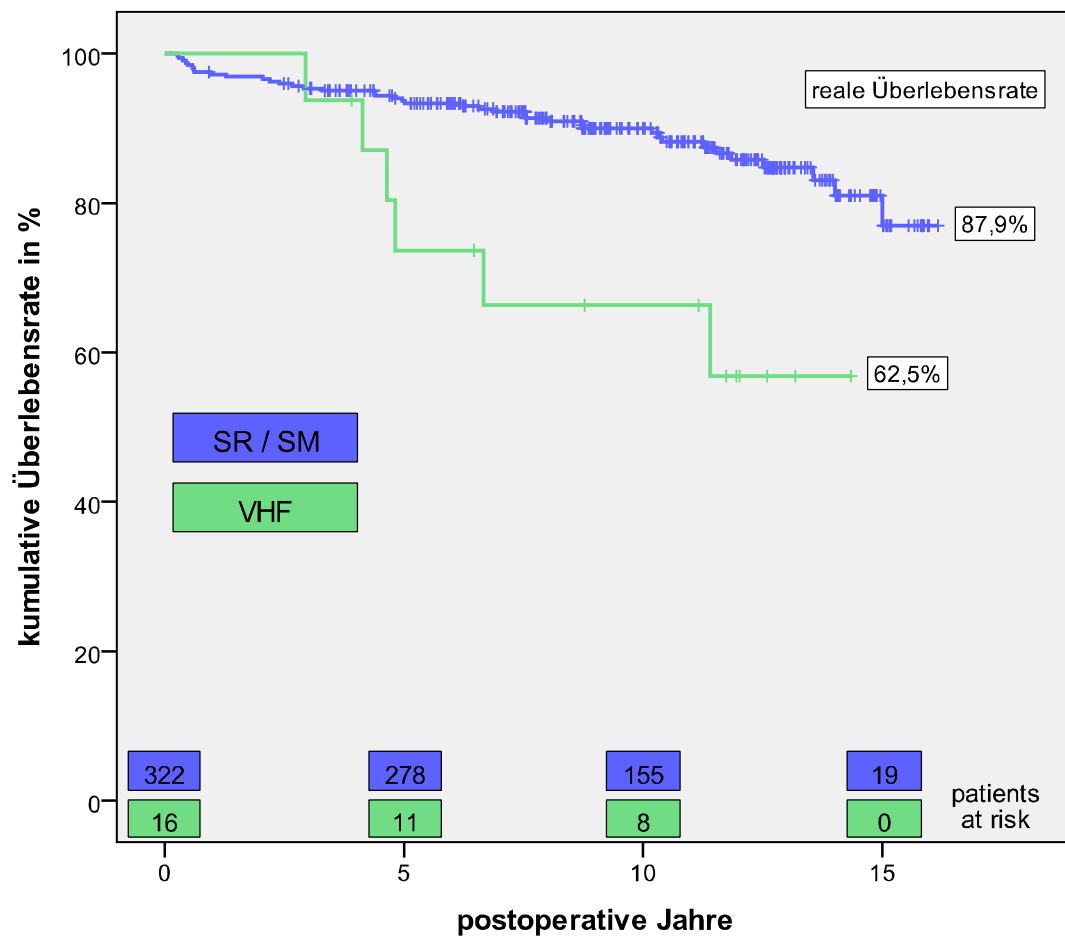


Abb. 13: Überlebensrate, abhängig vom präoperativen Herzrhythmus

Patienten mit präoperativem Sinusrhythmus oder implantiertem Herzschrittmacher hatten eine höhere kumulative Überlebensrate als Patienten mit Vorhofflimmern ( $p=0,003$ ).

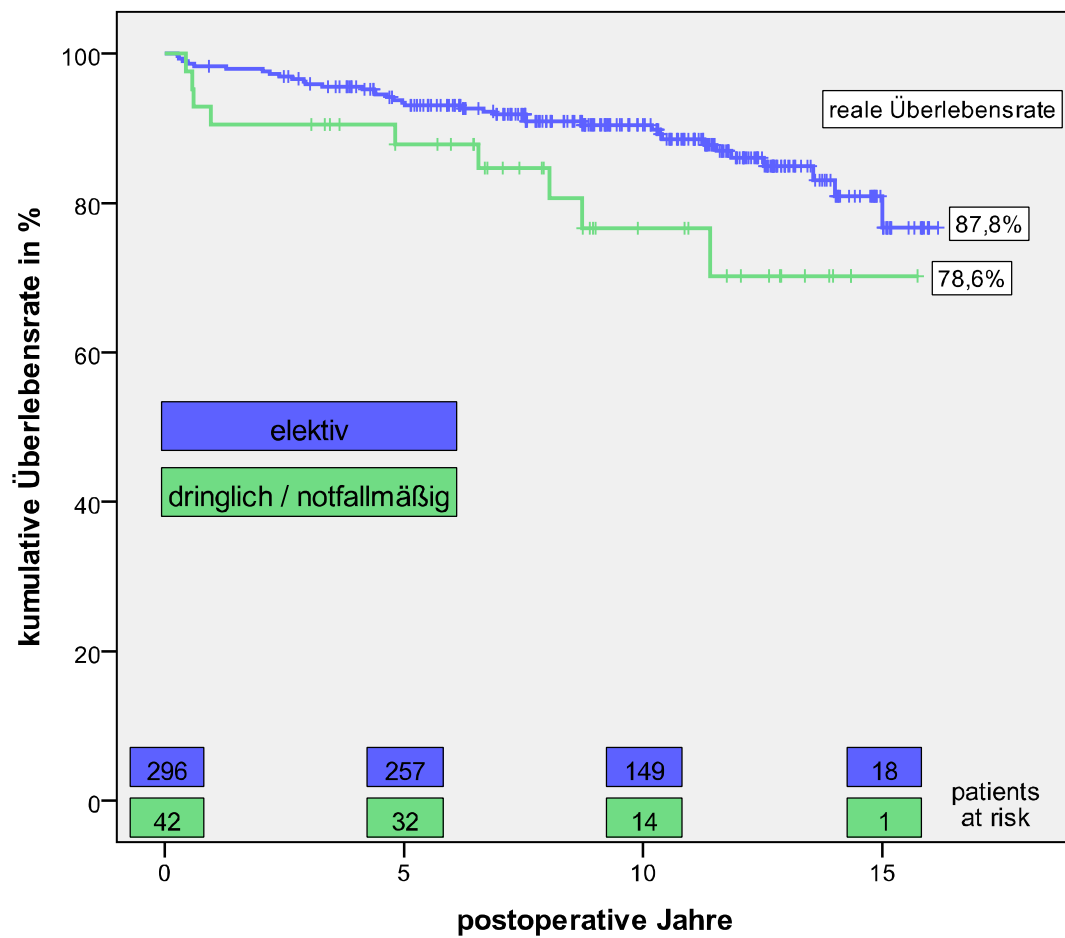


Abb. 14: Überlebensrate, abhängig von der OP-Dringlichkeit

Elektiv operierte Patienten zeigten ein höheres Überleben als dringlich oder notfallmäßig operierte Patienten ( $p=0,046$ ).

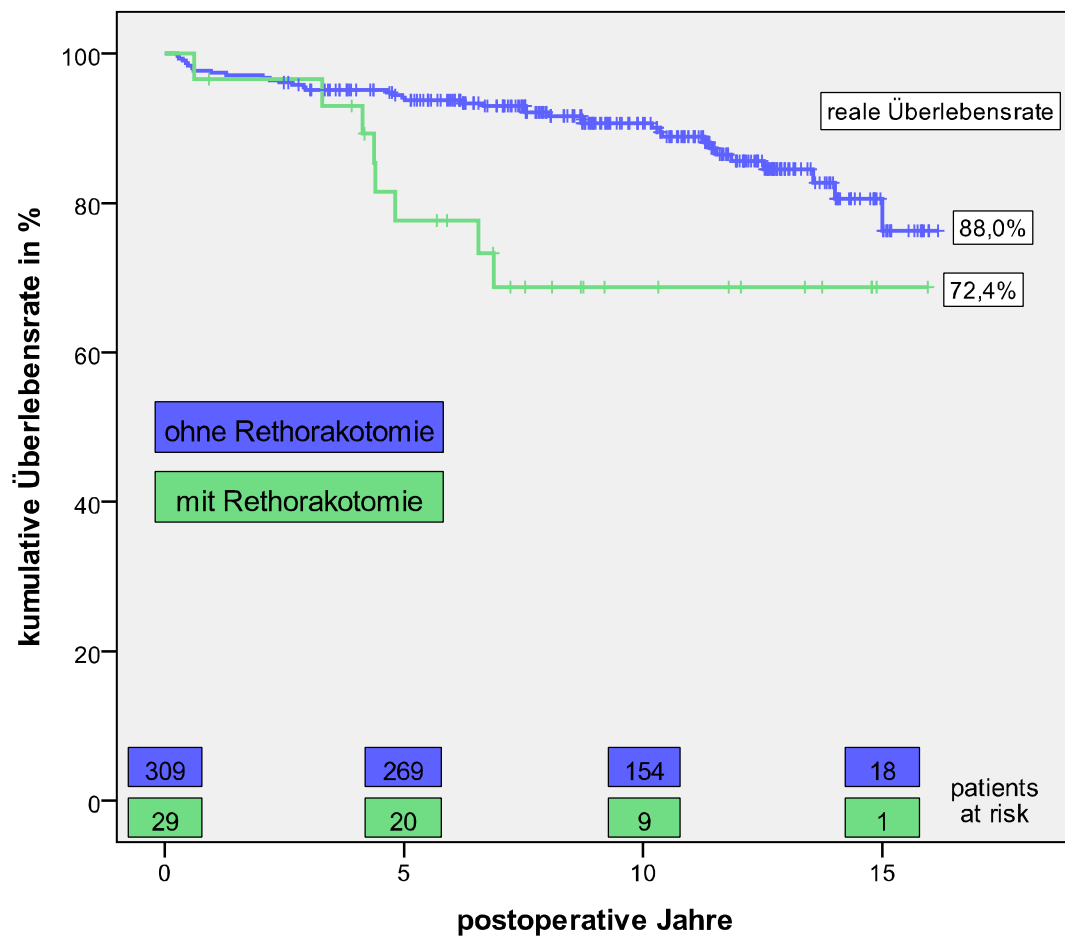


Abb. 15: Überlebensrate, abhängig vom Rethorakotomiestatus

Patienten, bei denen keine Rethorakotomie durchgeführt wurde, zeigten eine höhere Überlebensrate als Patienten mit Rethorakotomie ( $p=0,008$ ).

Faktoren, die in der univariaten Analyse signifikante Parameterunterschiede aufwiesen, wurden zusätzlich einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression unterzogen:



| Faktoren             | Cox-Regression              |                     |              |                 |                          |              |
|----------------------|-----------------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------------|--------------|
|                      | Regressions-<br>koeffizient | Standard-<br>fehler | Signifikanz  | Hazard<br>Ratio | 95,0% Konfidenzintervall |              |
|                      |                             |                     |              |                 | untere Grenze            | obere Grenze |
| 12-44 Jahre          | -1,285                      | 0,496               | 0,010        | 0,277           | 0,105                    | 0,731        |
| 45-64 Jahre          | -0,701                      | 0,361               | 0,052        | 0,496           | 0,244                    | 1,007        |
| 65-83 Jahre          | 0                           |                     | 0,028        | 1               |                          |              |
| SR / SM präop.       | -0,735                      | 0,467               | 0,115        | 0,479           | 0,192                    | 1,196        |
| VHF präop.           | 0                           |                     | 0,115        | 1               |                          |              |
| elektiv              | -0,634                      | 0,383               | 0,098        | 0,531           | 0,250                    | 1,125        |
| dringlich / Notfall  | 0                           |                     | 0,098        | 1               |                          |              |
| keine Rethorakotomie | -0,819                      | 0,396               | 0,038        | 0,441           | 0,203                    | 0,958        |
| Rethorakotomie       | 0                           |                     | 0,038        | 1               |                          |              |
| 12-44 Jahre          | -1,437                      | 0,481               | <b>0,003</b> | 0,238           | 0,093                    | 0,610        |
| 45-64 Jahre          | -0,803                      | 0,352               | <b>0,023</b> | 0,448           | 0,224                    | 0,894        |
| 65-83 Jahre          | 0                           |                     | <b>0,008</b> | 1               |                          |              |
| keine Rethorakotomie | -0,806                      | 0,396               | <b>0,042</b> | 0,447           | 0,206                    | 0,970        |
| Rethorakotomie       | 0                           |                     | <b>0,042</b> | 1               |                          |              |

Tab. 11: Multivariate Analyse von Faktoreneinflüssen auf die Spätmortalitätsrate

Die Faktoren „Altersgruppe“ und „Rethorakotomiestatus“ hatten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit im späten postoperativen Verlauf: das Mortalitätsrisiko der 65- bis 83-Jährigen lag ca. viermal höher als das der 12- bis 44-Jährigen (HR: 0,238; KI: 0,093-0,610; p=0,003) und ca. zweimal höher gegenüber dem der 45- bis 64-Jährigen (HR: 0,448; KI: 0,224-0,894; p=0,023). Daneben zeigten Patienten ohne Rethorakotomie (HR: 0,447; KI: 0,206-0,970) ein um 55,3% niedrigeres Sterberisiko als Patienten mit Rethorakotomie (p=0,042).

## 5.4. Postoperative Morbidität

### 5.4.1. Strukturelle Klappenfunktionsstörungen

Zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung bzw. der Reoperation wiesen 56 von 277 Patienten (20,2%) eine SVD im Sinne der Guidelines nach Edmunds et al. auf, was einer linearisierten Rate von 2,1%/Jahr entspricht. In 96,4% der Fälle wurden stenosierende Verkalkungen beobachtet, die teilweise auch zur Klappenperforation mit konsekutivem Abriss der Klappensegel führten. Ringdilatationen traten nur zweimal auf. Die einzelnen Funktionsstörungen sind in Tabelle 12 aufgelistet:

|            |                          | n  | % (n=56) | % (n=277) |
|------------|--------------------------|----|----------|-----------|
| <b>SVD</b> | Verkalkung               | 40 | 71,4     | 14,440    |
|            | Verkalkung + Perforation | 14 | 25,0     | 5,054     |
|            | Ringdilatation           | 2  | 3,6      | 0,722     |
|            | gesamt                   | 56 | 100,0    | 20,216    |

Tab. 12: Strukturelle Klappenfunktionsstörungen (SVD)

Von sämtlichen postoperativen Komplikationen waren strukturelle Funktionsstörungen mit Abstand am häufigsten aufgetreten (53,8%). 87,5% der Patienten mit SVD mussten reoperiert werden, bei sieben Patienten lag zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung keine Reoperationspflichtigkeit vor.

Die folgende Abbildung zeigt die kumulative Freiheit von SVD. Wegen der Bedeutung für die anschließende Diskussion wurde sie in Abständen von je drei Jahren angegeben:

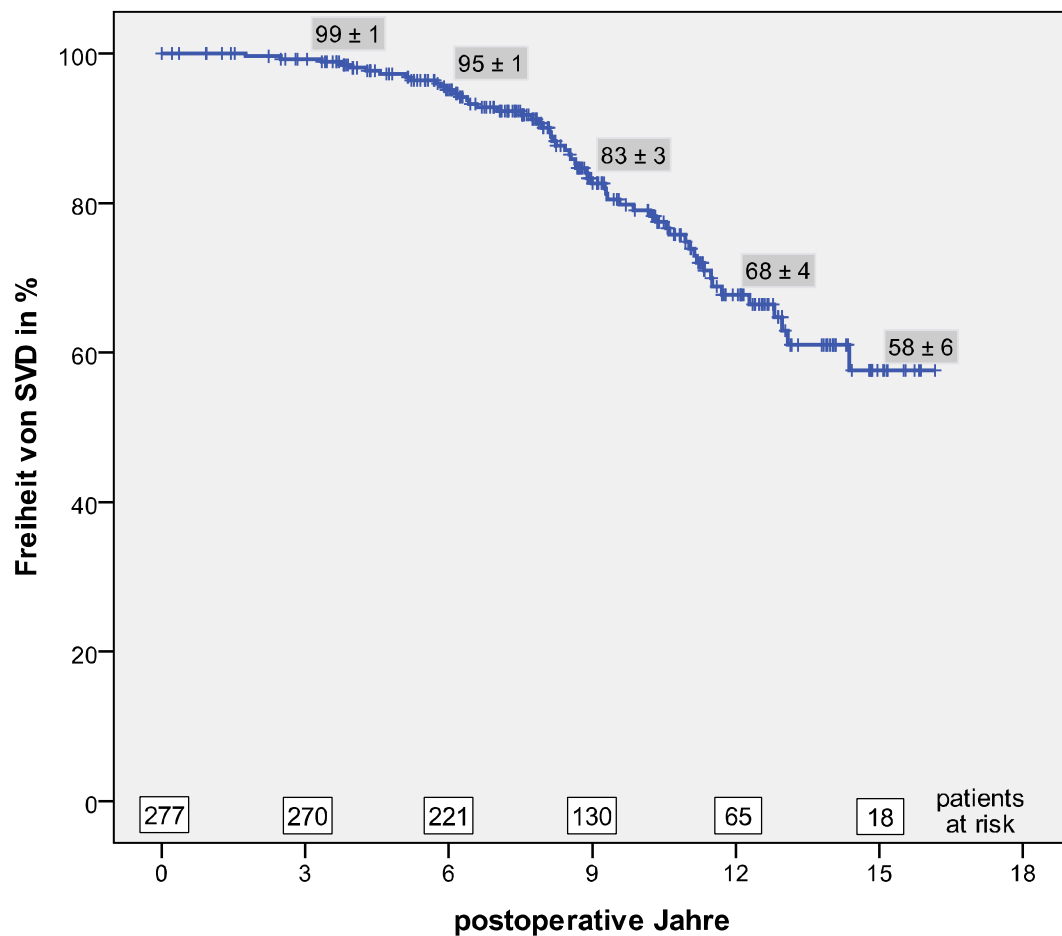


Abb. 16: Kumulative Freiheit von SVD

Obwohl die kumulative Freiheit von SVD nach sechs Jahren noch bei  $95 \pm 1\%$  lag, sank sie im weiteren Verlauf auf einen Wert von  $58 \pm 6\%$  nach 15 Jahren ab.

Die folgenden Abbildungen zeigen univariat signifikante Faktoreinflüsse der SVD-Rate. Dieselben Faktoren wurden zusätzlich einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression unterzogen, die anschließend dargestellt wird:

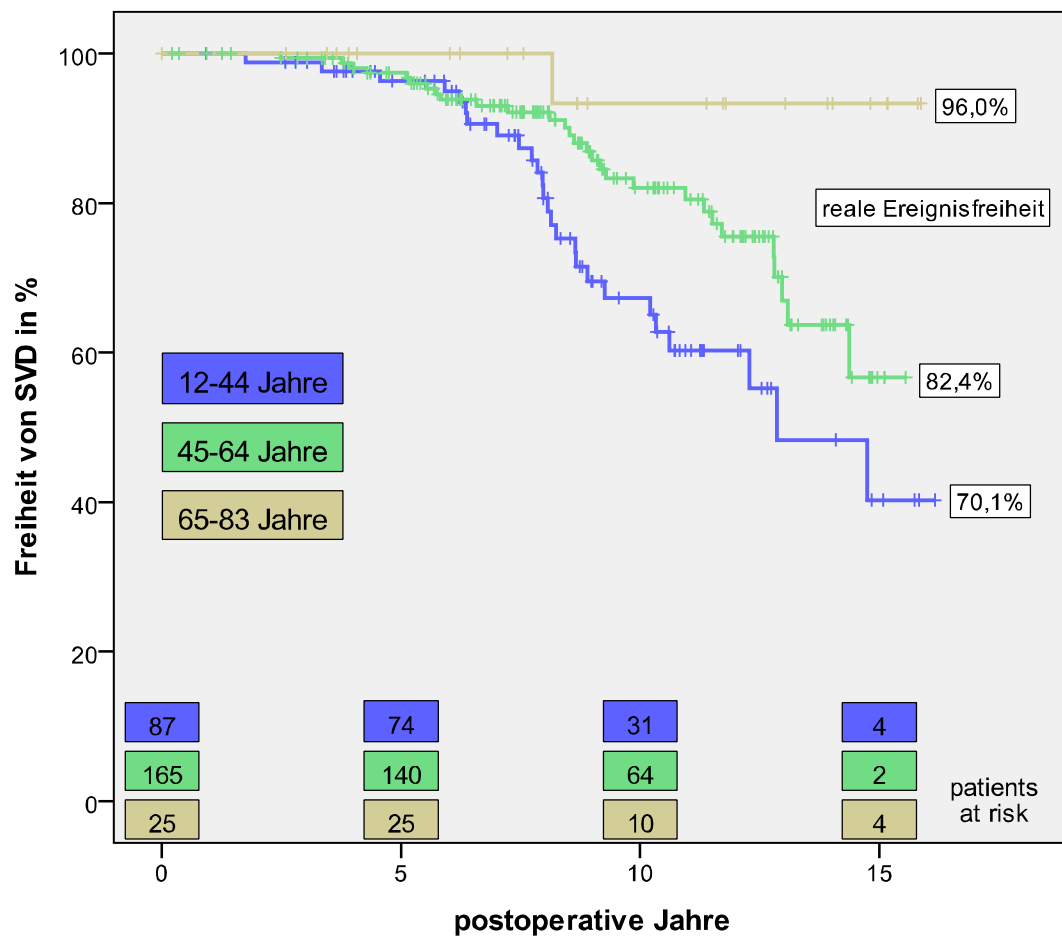


Abb. 17: Freiheit von SVD, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Patienten ab 65 waren seltener von strukturellen Klappenveränderungen betroffen als Patienten mittleren oder jüngeren Alters ( $p=0,004$ ).

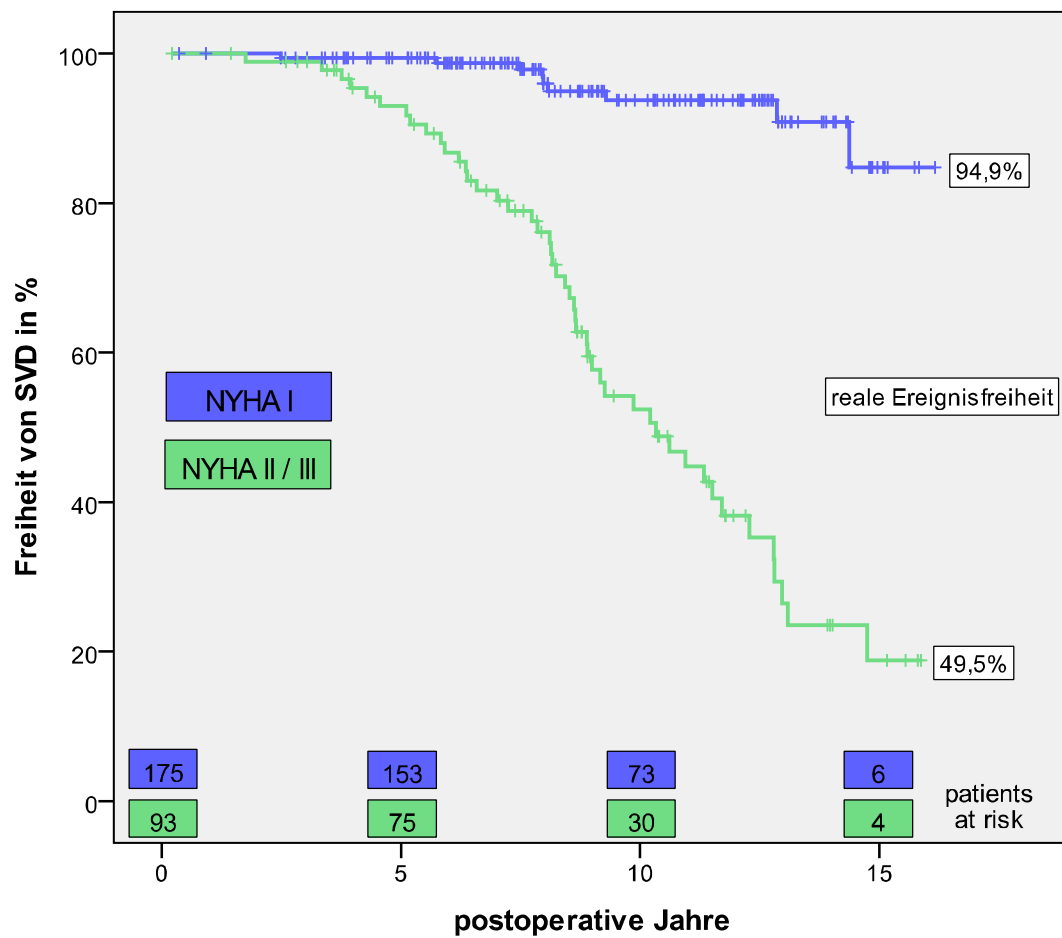


Abb. 18: Freiheit von SVD, abhängig vom NYHA-Stadium am Ende des Follow-Ups

Bei Patienten mit NYHA-Stadium I am Ende des Follow-Ups war es seltener zu strukturellen Funktionsstörungen gekommen als bei Patienten mit Stadium II bzw. III ( $p < 0,001$ ).

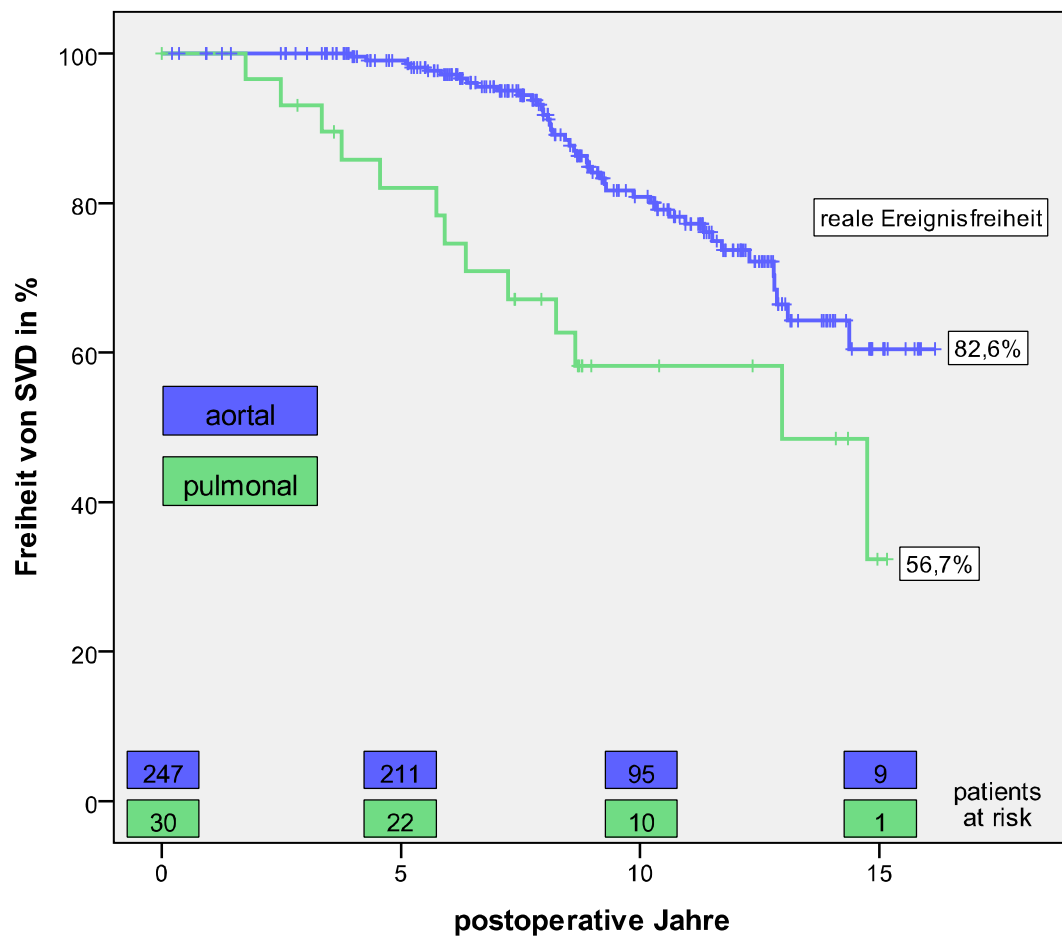


Abb. 19: Freiheit von SVD, abhängig von der Graftart

Pulmonale Homografts waren anfälliger für strukturelle Funktionsstörungen als aortale Grafts ( $p=0,001$ ).

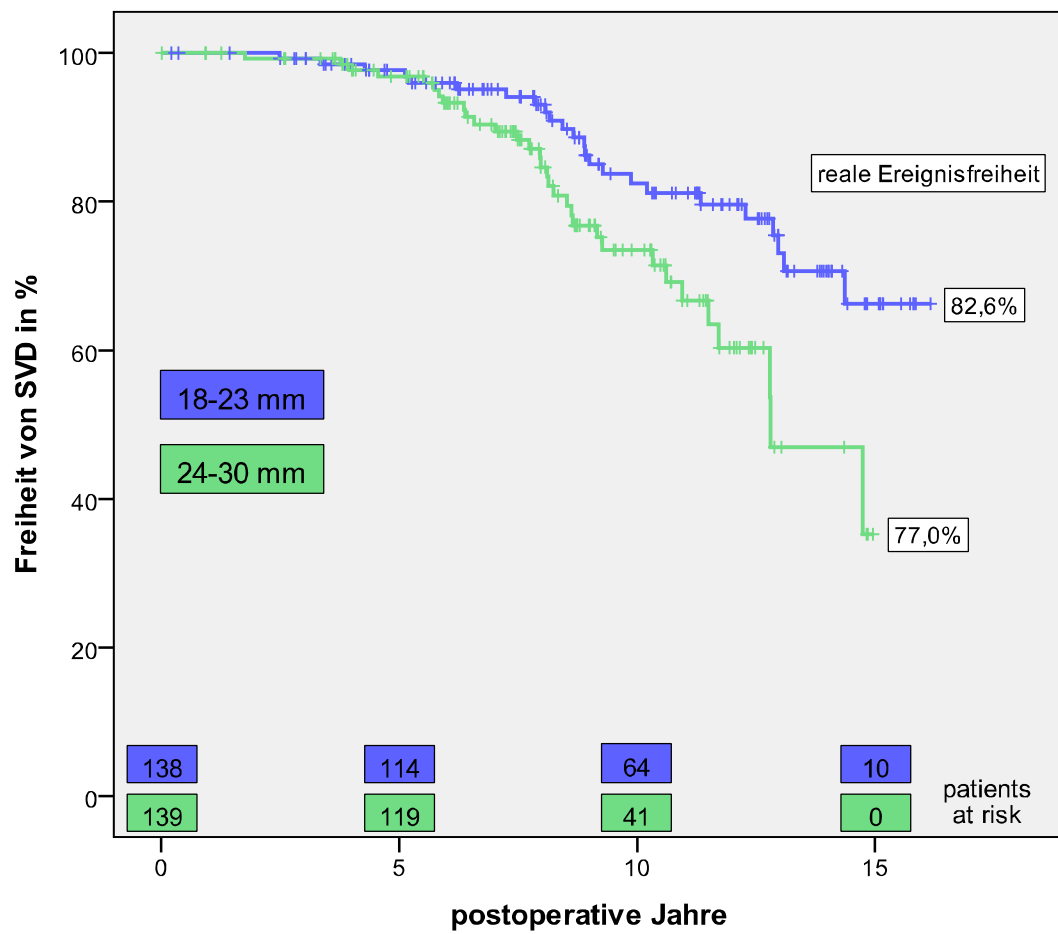


Abb. 20: Freiheit von SVD, abhängig von der Graftgröße

Patienten mit kleineren Graftdurchmesser (bis 23 mm) entwickelten seltener eine SVD als Patienten mit Graftdurchmessern ab 24 mm ( $p=0,012$ ).

| Faktoren              | Cox-Regression (schrittweise rückwärts nach Wald) |                     |                |                 |                          |              |
|-----------------------|---|---------------------|----------------|-----------------|--------------------------|--------------|
|                       | Regressions-<br>koeffizient                       | Standard-<br>fehler | Signifikanz    | Hazard<br>Ratio | 95,0% Konfidenzintervall |              |
|                       |   |                     |                |                 | untere Grenze            | obere Grenze |
| 12-44 Jahre           | 3,124   | 1,042               | 0,003          | 22,726          | 2,949                    | 175,129      |
| 45-64 Jahre           | 2,502   | 1,029               | 0,015          | 12,209          | 1,624                    | 91,817       |
| 65-83 Jahre           | 0   |                     | 0,003          | 1               |                          |              |
| NYHA I postop.        | -2,729  | 0,376               | < 0,001        | 0,065           | 0,031                    | 0,136        |
| NYHA II / III postop. | 0   |                     | < 0,001        | 1               |                          |              |
| aortal                | -0,055  | 0,350               | 0,876          | 0,947           | 0,477                    | 1,879        |
| pulmonal              | 0   |                     | 0,876          | 1               |                          |              |
| 18-23 mm              | -0,478  | 0,292               | 0,101          | 0,620           | 0,350                    | 1,098        |
| 24-30 mm              | 0   |                     | 0,101          | 1               |                          |              |
| 12-44 Jahre           | 3,320   | 1,032               | <b>0,001</b>   | 27,647          | 3,656                    | 209,054      |
| 45-64 Jahre           | 2,617   | 1,025               | <b>0,011</b>   | 13,699          | 1,837                    | 102,157      |
| 65-83 Jahre           | 0   |                     | <b>0,001</b>   | 1               |                          |              |
| NYHA I postop.        | -2,777  | 0,371               | < <b>0,001</b> | 0,062           | 0,030                    | 0,129        |
| NYHA II / III postop. | 0   |                     | < <b>0,001</b> | 1               |                          |              |

Tab. 13: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die SVD-Rate

Das SVD-Risiko war bei jungen Patienten ca. 28-fach und bei Patienten mittleren Alters etwa 14-fach im Vergleich zu dem der ältesten Gruppe erhöht. NYHA-Klasse I brachte eine Risikoreduktion von 93,8% im Vergleich zu Stadium II bzw. III.

#### 5.4.2. Nicht-strukturelle Dysfunktionen

Bei sechs der 277 befragten Patienten (2,2%) waren NSD aufgetreten, die linearisierte Rate betrug 0,2%/Jahr. NSD führten stets zur Reoperation, in einem Fall bereits nach zwei Tagen wegen einer behinderten Klappensegelbewegung (mechanischer Defekt).



|            |                               | n | % (n=6) | % (n=277) |
|------------|-------------------------------|---|---------|-----------|
| <b>NSD</b> | paravalvuläres Leck           | 2 | 33,3    | 0,722     |
|            | mechanischer Prothesendefekt  | 2 | 33,3    | 0,722     |
|            | akute AI bei Aortendissektion | 2 | 33,3    | 0,722     |
|            | gesamt                        | 6 | 100,0   | 2,166     |

Tab. 14: Nicht-strukturelle Dysfunktionen (NSD)

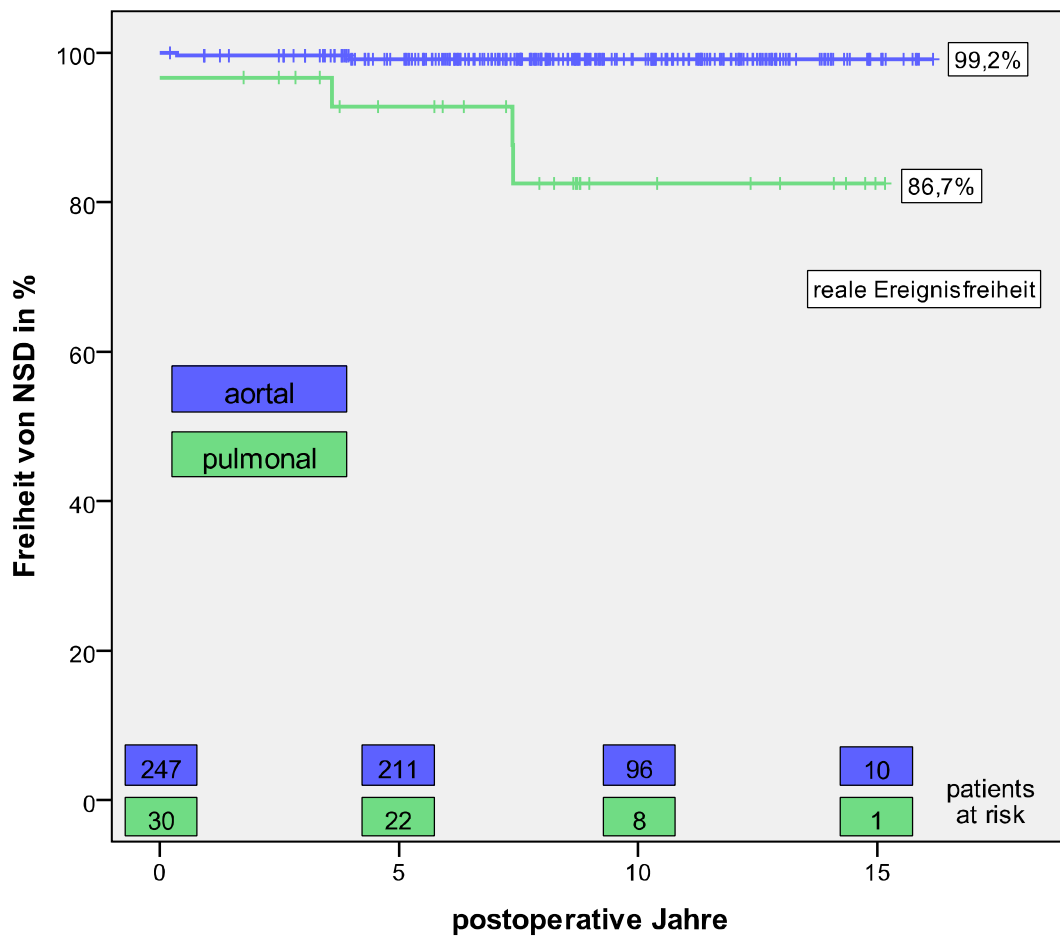


Abb. 21: Freiheit von NSD, abhängig von der Graftart

Bei Patienten mit aortalen Grafts (HR: 0,056; KI: 0,010-0,303) kam es seltener zu nicht-strukturellen Dysfunktionen als bei Patienten mit pulmonalen Grafts ( $p < 0,001$  in der univariaten bzw.  $p = 0,001$  in der multivariaten Analyse). Andere Faktoren zeigten keine signifikanten Einflüsse auf die NSD-Rate.

### 5.4.3. Thrombembolische Ereignisse

Bei 15 von 269 Patienten (5,6%) waren thrombembolische Komplikationen aufgetreten, die linearisierte Rate betrug 0,6%/Jahr. Klappenthrombosen wurden nicht beobachtet.

|                 |                       | n  | % (n=15) | % (n=269) |
|-----------------|-----------------------|----|----------|-----------|
| <b>Ereignis</b> | TIA                   | 11 | 73,3     | 4,089     |
|                 | Schlaganfall          | 2  | 13,3     | 0,743     |
|                 | akutes Koronarsyndrom | 2  | 13,3     | 0,743     |
|                 | gesamt                | 15 | 100,0    | 5,576     |

Tab. 15: Thrombembolische Ereignisse

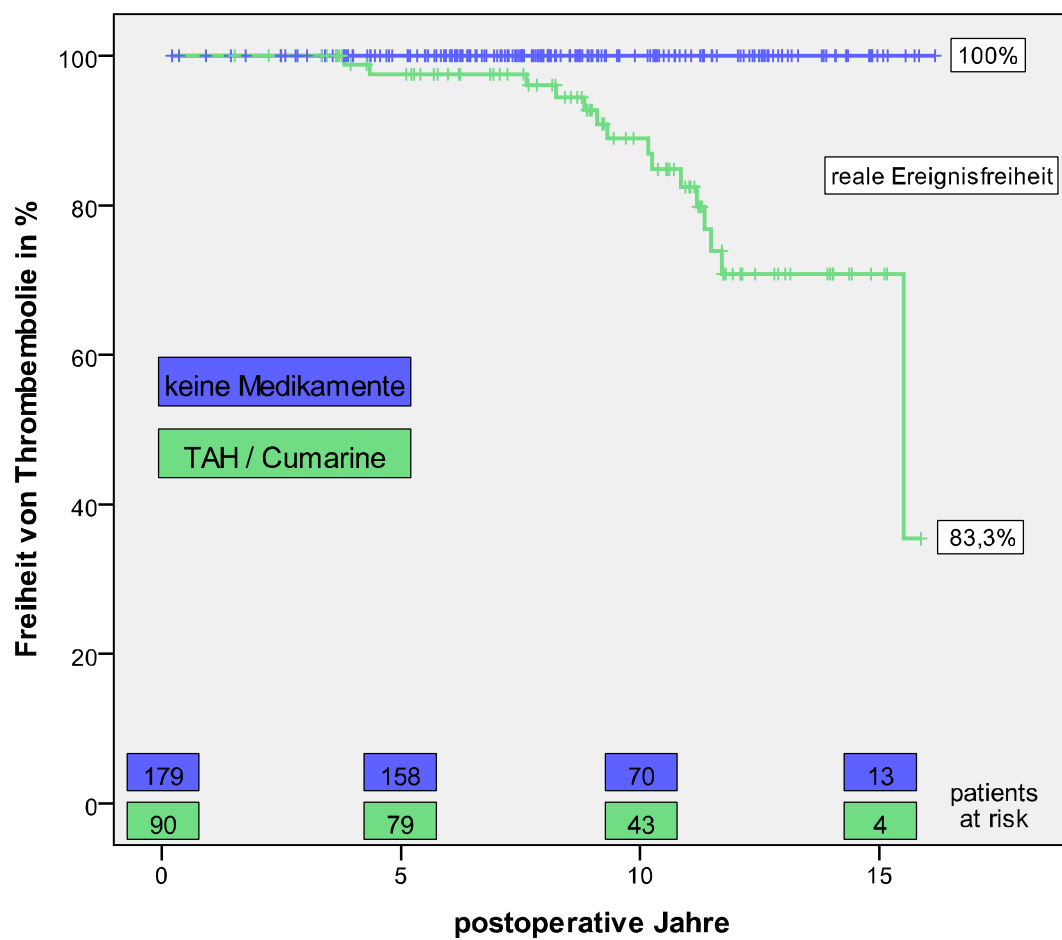


Abb. 22: Freiheit von Thrombembolie, abhängig von der medikamentösen Begleittherapie

Patienten, die unabhängig von ihrer Herzklappenerkrankung regelmäßig gerinnungshemmende Medikamente eingenommen hatten, zeigten häufiger thrombembolische Komplikationen als Patienten ohne Begleittherapie ( $p < 0,001$ ). Die letztgenannte Gruppe blieb sogar komplett ereignisfrei (alle Fälle zensiert). Die multivariate Analyse ergab für den Faktor „Medikation“ keine Signifikanz ( $p = 0,884$ ).

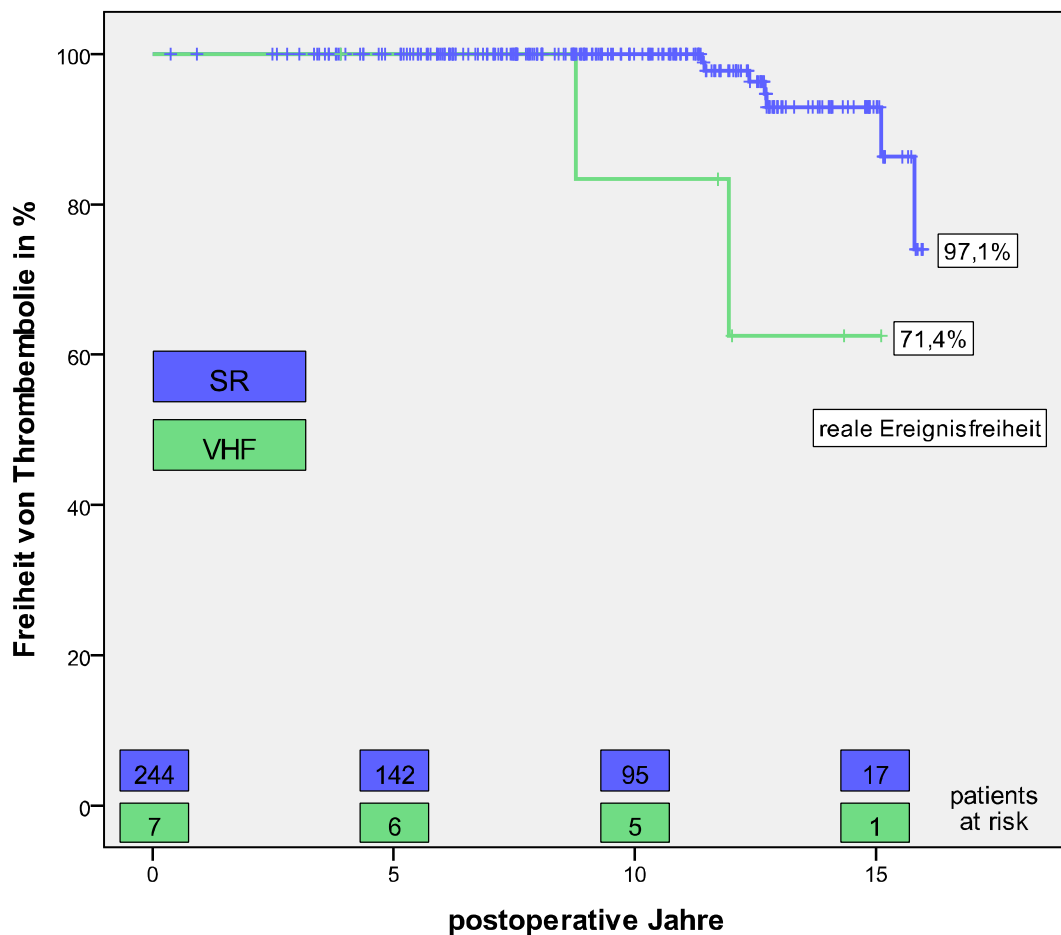


Abb. 23: Freiheit von Thrombembolie, abhängig vom Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

Bei Patienten mit SR am Ende des Follow-Ups war es seltener zu Thrombembolien gekommen als bei Patienten mit VHF ( $p = 0,001$ ). In der multivariaten Analyse lag der Faktor „Herzrhythmusstatus“ mit  $p = 0,058$  nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus.

#### 5.4.4. Blutungen

Acht der 269 befragten Patienten (3,0%) berichteten von mindestens einer stattgehabten Blutung, die linearisierte Rate lag bei 0,3%/Jahr. Bei zwei Patienten kam es mehrfach zu Komplikationen. Keines der Ereignisse hatte den Tod eines Patienten zur Folge.

|                 |   | n     | % (n=8)     | % (n=269)     |
|-----------------|---|-------|-------------|---------------|
| <b>Ereignis</b> | Epistaxis (rezidivierend)                 | 4 (1) | 50,0 (12,5) | 1,486 (0,371) |
|                 | gastrointestinale Blutung (rezidivierend) | 2 (1) | 25,0 (12,5) | 0,743 (0,371) |
|                 | Blutung nach Oberschenkelfraktur          | 1     | 12,5        | 0,371         |
|                 | sekundäre intrazerebrale Blutung          | 1     | 12,5        | 0,371         |
|                 | gesamt                                    | 8     | 100,0       | 2,973         |

Tab. 16: Blutungen

Als häufigste Komplikation wurde Epistaxis beobachtet, die sowohl bei begleitender ASS-Therapie (n=1) als auch bei oraler Antikoagulation mit Marcumar (n=3) aufgetreten war. Einer der Marcumar-Patienten berichtete sogar von mehrfachen Epistaxis-Episoden. Bei zwei Patienten war es zu gastrointestinalen Blutungen gekommen: in einem Fall rezidivierend okkult unter Einnahme von ASS, im anderen Fall (Marcumar-Patient) Hb-wirksam mit notfallmäßiger Transfusion von FFP. Ein ASS-Patient mit sturzbedingter Oberschenkelhalsfraktur wurde aufgrund massiver Einblutungen ebenfalls transfundiert. Nicht zuletzt war es bei einer Marcumar-Patientin im Rahmen eines Klinikaufenthaltes sekundär zu intrazerebralen Blutungen gekommen. Antikoagulationstherapien erfolgten stets klappenunabhängig wegen Zusatzindikationen der Patienten (z.B. Vorhofflimmern). Der posthämorrhagisch gemessene INR-Wert der Cumarin-pflichtigen Patienten lag mit durchschnittlich 3,8 deutlich außerhalb des therapeutischen Zielbereiches (2,0-3,0).

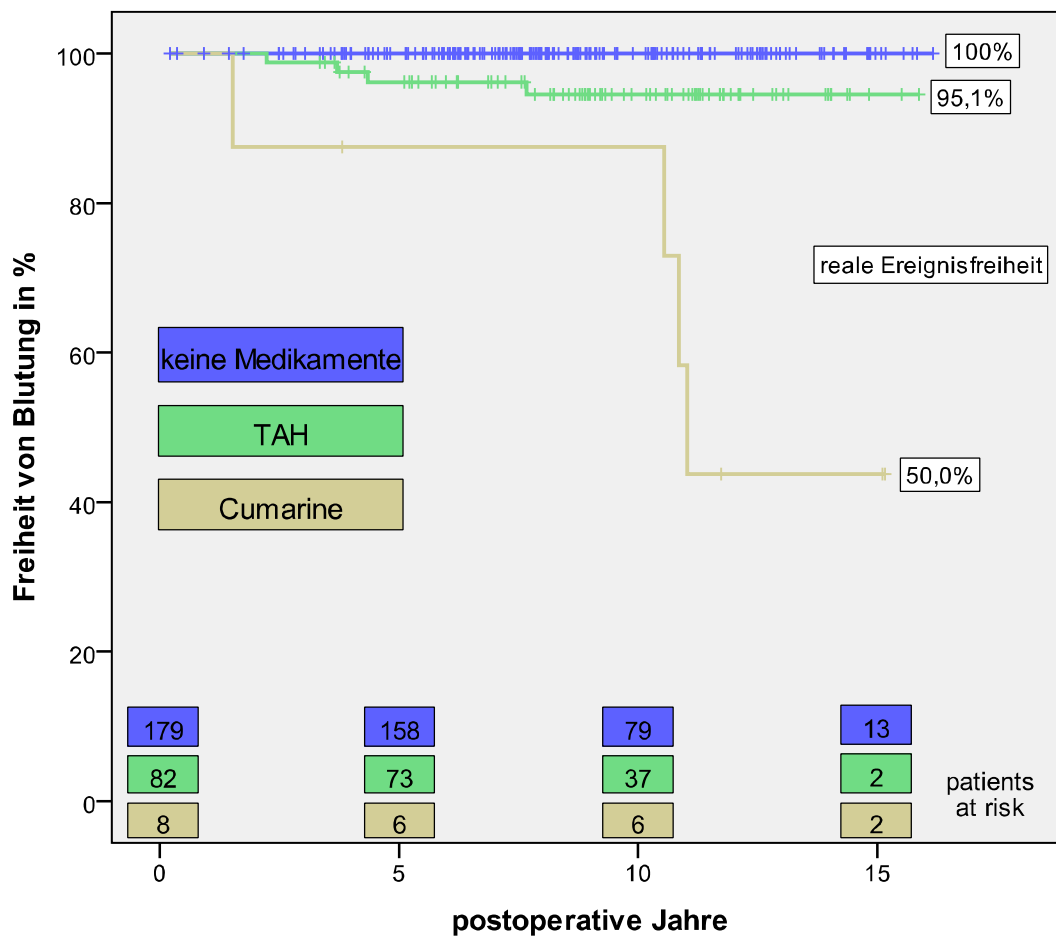


Abb. 24: Freiheit von Blutung, abhängig von der medikamentösen Begleittherapie

Cumarinpflichtigkeit war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ( $p < 0,001$ ). Patienten ohne Indikation für eine Antikoagulationstherapie blieben dagegen ereignisfrei (alle Fälle zensiert). Die multivariate Analyse fiel nicht signifikant aus ( $p = 0,938$ ).

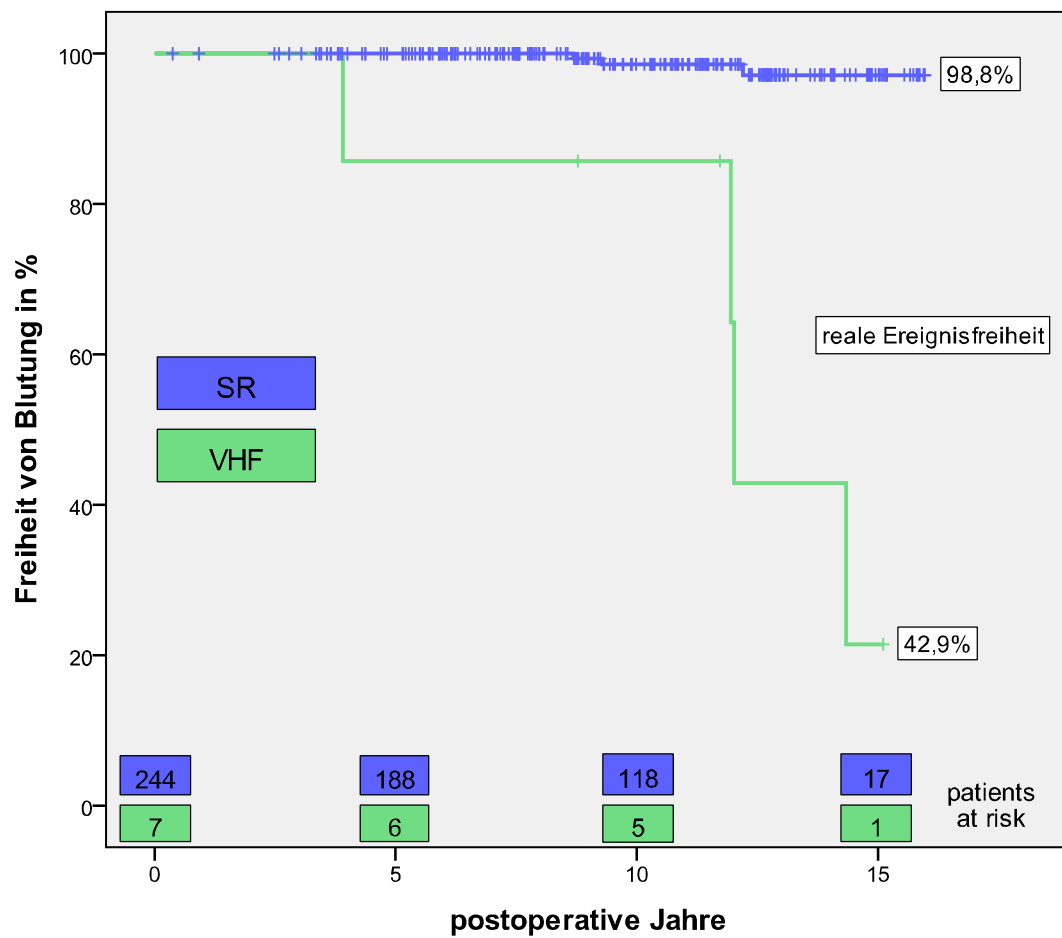


Abb. 25: Freiheit von Blutung, abhängig vom Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

Patienten mit VHF waren häufiger von Blutungen betroffen als Patienten mit SR ( $p < 0,001$ ). Die multivariate Analyse fiel nicht signifikant aus ( $p = 0,827$ ).

#### 5.4.5. Prothesenendokarditiden und Reinfektionen

Bei 19 von 338 Patienten (5,6%) wurde im späten postoperativen Verlauf (>30 Tage nach dem AKE) eine Prothesenendokarditis bzw. Graftinfektion festgestellt. Dies entspricht einer linearisierten Rate von 0,6%/Jahr. Die folgende Tabelle liefert einen Überblick, in welchen Indikationsgruppen es zu späten Graftinfektionen gekommen war:

|                                   |                       | Graftinfektionsrate (spät postoperativ) |       |                     |      |
|-----------------------------------|-----------------------|---|-------|---------------------|------|
|                                   |                       | absolute Häufigkeit                     |       | relative Häufigkeit |      |
|                                   |                       | n                                       | %     | Anteil              | %    |
| <b>Indikation beim Erstersatz</b> | AS                    | 6                                       | 31,6  | 6 / 145             | 4,1  |
|                                   | AI                    | 5                                       | 26,3  | 5 / 88              | 5,7  |
|                                   | kombiniertes Vitium   | 2                                       | 10,5  | 2 / 54              | 3,7  |
|                                   | Re-AKE wegen SVD      | 0                                       | 0,0   | 0 / 2               | 0,0  |
|                                   | native Endokarditis   | 6                                       | 31,6  | 6 / 39              | 15,4 |
|                                   | Prothesenendokarditis | 0                                       | 0,0   | 0 / 10              | 0,0  |
|                                   | gesamt                | 19                                      | 100,0 | 19 / 338            | 5,6  |

Tab. 17: Graftinfektionsrate, abhängig von der ursprünglichen Indikation

Die Tabelle zeigt, dass sechs Patienten mit primär nativer Endokarditis eine späte Graftinfektion entwickelten, wodurch sowohl der absolute als auch der relative Anteil dieser Gruppe am höchsten liegt. Abbildung 26 stellt die Freiheit von Graftinfektion in Abhängigkeit von der ursprünglichen Vitiumätiologie dar:

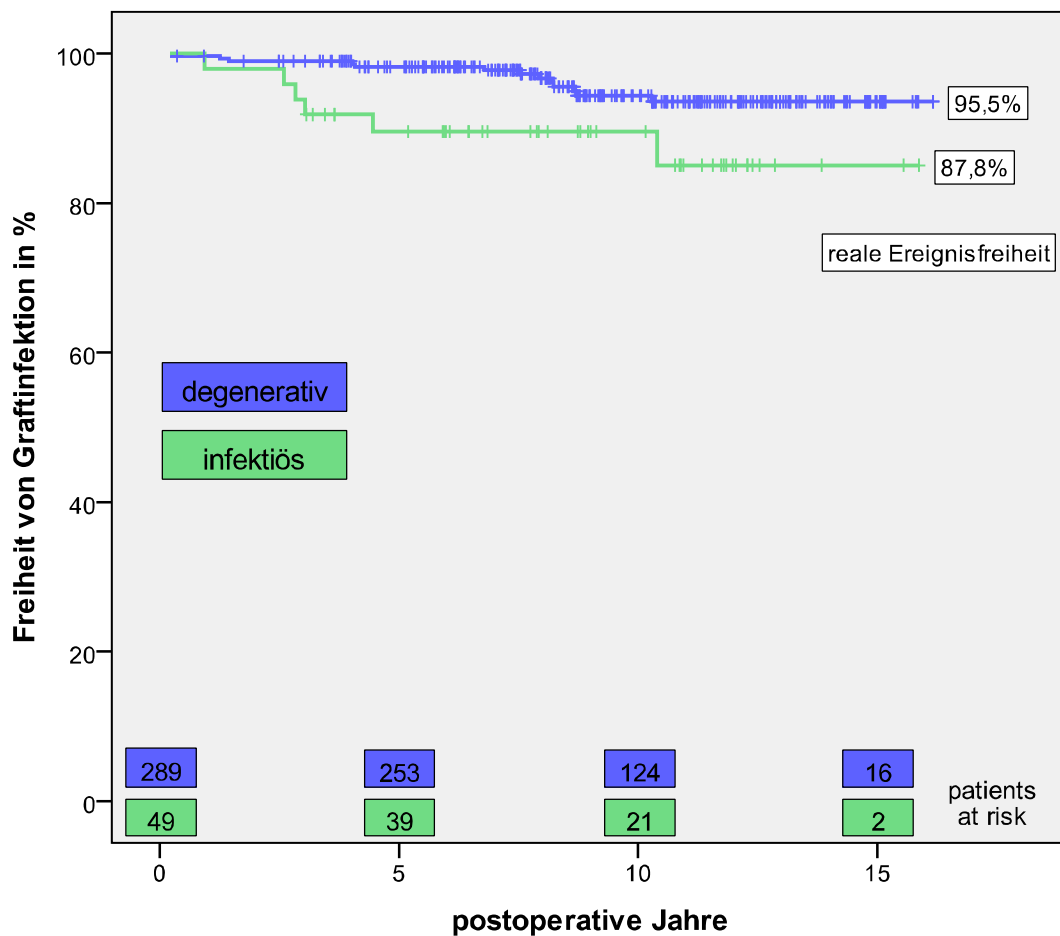


Abb. 26: Freiheit von Graftinfektion, abhängig von der ursprünglichen Ätiologie

Bei ursprünglich infektiöser Ätiologie kam es signifikant häufiger zu Graftinfektionen als bei degenerativer Genese ( $p=0,026$ ).

Die multivariate Analyse ergab, dass Patienten mit degenerativer Ätiologie (HR: 0,351; KI: 0,133-0,923) ein um 64,9% niedrigeres Risiko für Graftinfektionen hatten als Patienten mit infektiöser Ätiologie ( $p=0,034$ ). Andere Faktoren zeigten weder uni- noch multivariat einen signifikanten Einfluss.



Unter den nicht früh verstorbenen Patienten mit infektiöser Ätiologie (n=49) kam es in sechs Fällen zur Reinfektion. Die Ereignisfreiheitsrate lag am Ende des Follow-Ups bei 87,8%, die linearisierte Rate betrug 1,4%/Jahr. Sämtliche Reinfektionen waren spät postoperativ aufgetreten (Minimum: 346 Tage, Maximum: >11 Jahre, Mittelwert:  $6,5 \pm 4,3$  Jahre nach dem AKE). Abbildung 27 zeigt die kumulative Freiheit von Reinfektion, die bei  $85 \pm 6\%$  nach 15 Jahren lag:

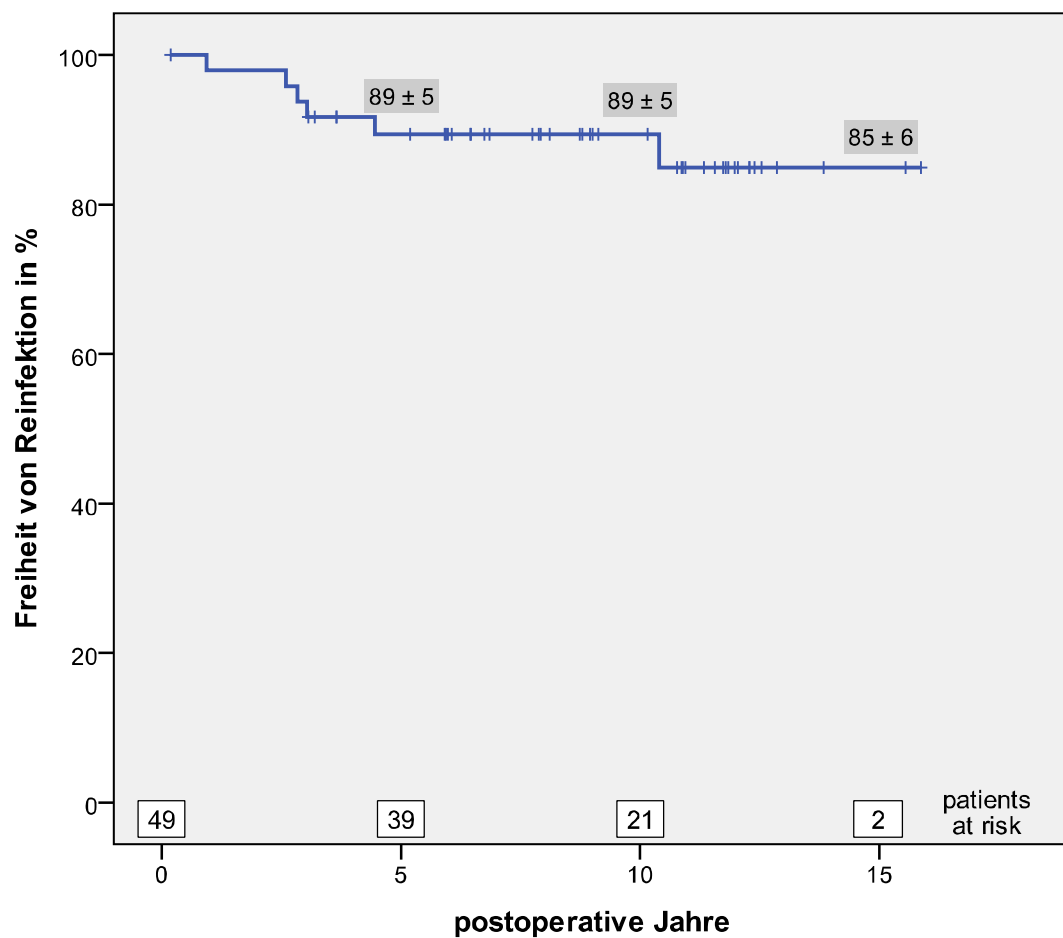


Abb. 27: Kumulative Freiheit von Reinfektion

## 5.5. Reoperation

Insgesamt wurden 74 Patienten (20,6% des Gesamtkollektivs) reoperiert, die linearisierte Rate lag bei 2,3%/Jahr. Die Ereignisfreiheitsrate betrug 98,9% nach einem Jahr, 94,2% nach fünf Jahren, 83,0% nach zehn Jahren und 79,4% nach 15 Jahren. Die Zeitspanne bis zur Reoperation lag im Mittel bei  $7,0 \pm 3,3$  Jahren (Minimum: zwei Tage, Maximum: >14 Jahre). Eine Patientin wurde aufgrund einer behinderten Klappensegelbewegung bereits zwei Tage nach dem AKE reoperiert, die übrigen Patienten wurden frühestens nach 77 Tagen reoperationspflichtig. Die kumulative Ereignisfreiheit von Reoperation betrug  $67 \pm 4\%$  nach 15 Jahren.

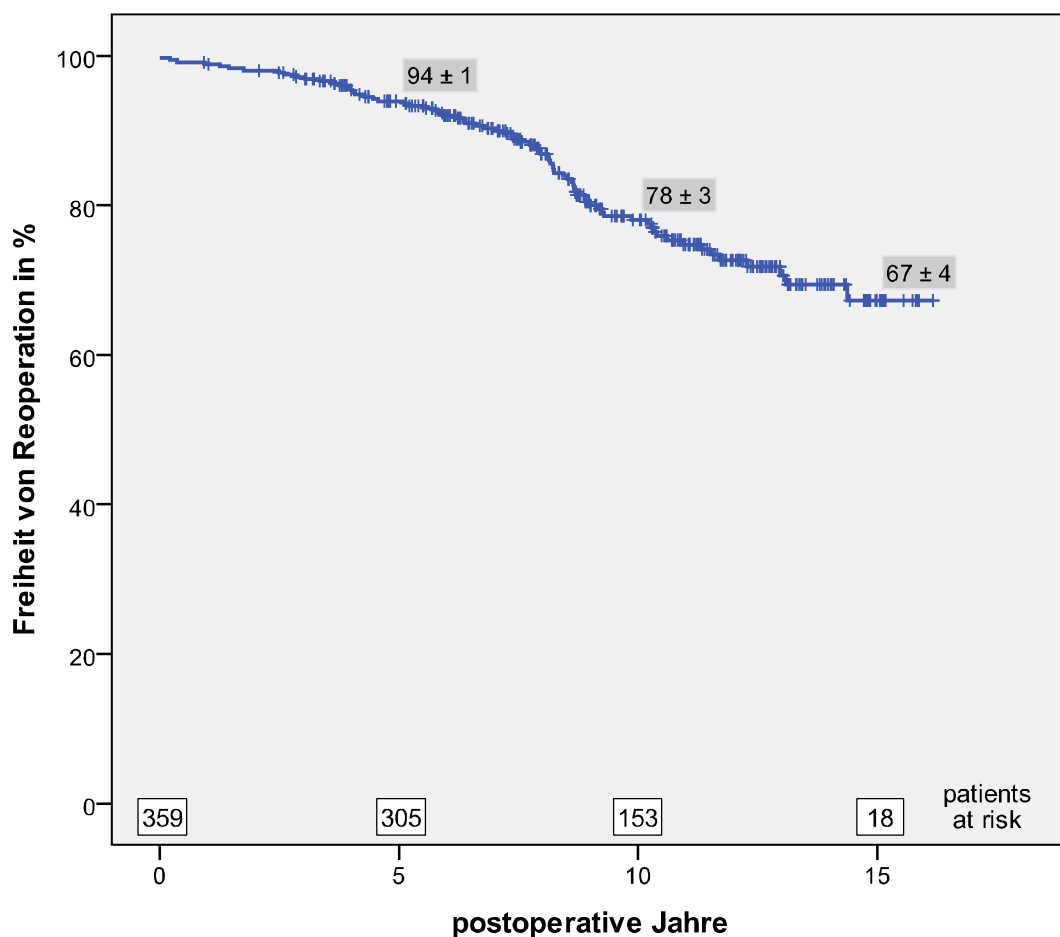


Abb. 28: Kumulative Freiheit von Reoperation

Abbildung 29 zeigt eine Übersicht derjenigen Morbiditätsformen, die bei reoperierten Patienten als Ursache des Klappendefektes diagnostiziert wurden:

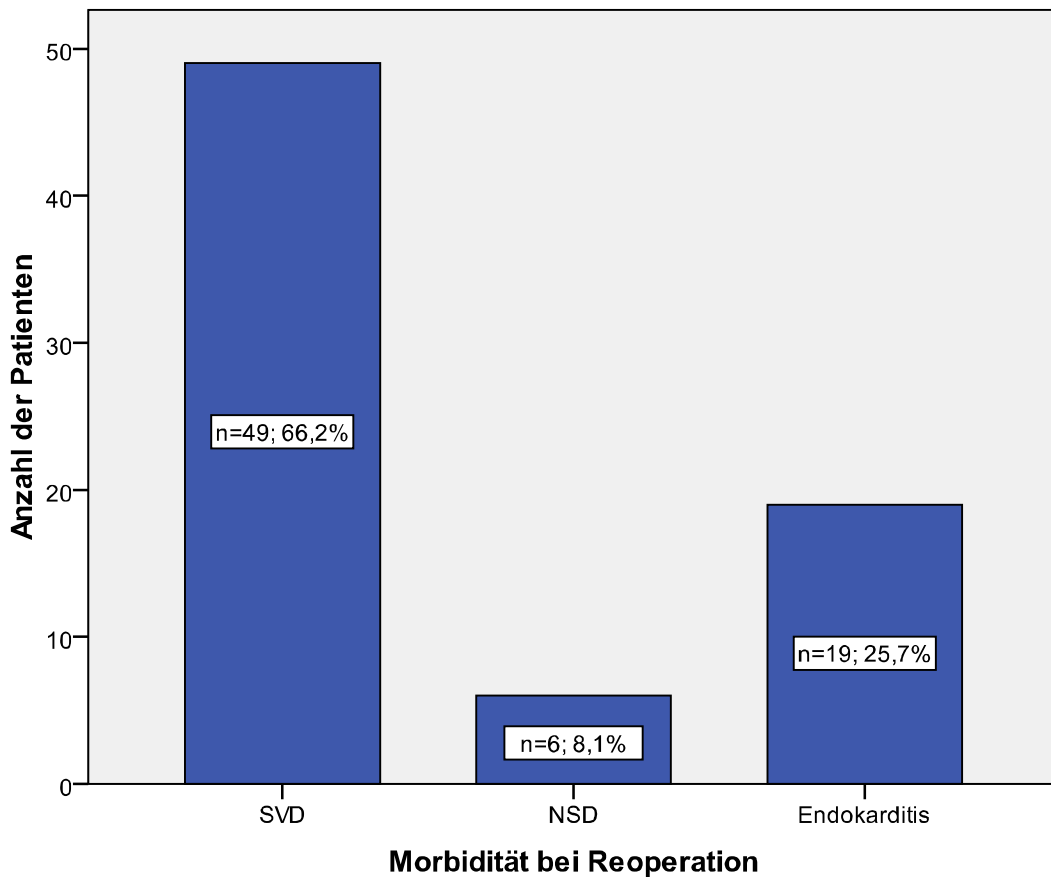


Abb. 29: Klappenassoziierte Morbidität bei Reoperation

Den größten Anteil bildeten strukturelle Klappenfunktionsstörungen (n=49; 66,2%). Nichtstrukturelle Dysfunktionen (n=6; 8,1%) spielten eine geringe Rolle, Endokarditiden (n=19; 25,7%) waren dagegen eher häufig. Tabelle 18 zeigt die Verteilung der einzelnen Indikationsgruppen:

|                                |                               | <b>n</b> | <b>% (n=74)</b> | <b>% (n=359)</b> |
|--------------------------------|-------------------------------|----------|-----------------|------------------|
| <b>Reoperations-indikation</b> | Verkalkung                    | 33       | 44,6            | 9,192            |
|                                | Verkalkung + Perforation      | 14       | 18,9            | 3,899            |
|                                | Ringdilatation                | 2        | 2,7             | 0,557            |
|                                | paravalvuläres Leck           | 2        | 2,7             | 0,557            |
|                                | mechanischer Prothesendefekt  | 2        | 2,7             | 0,557            |
|                                | akute AI bei Aortendissektion | 2        | 2,7             | 0,557            |
|                                | Prothesenendokarditis         | 19       | 25,7            | 5,292            |
|                                | gesamt                        | 74       | 100,0           | 20,612           |

Tab. 18: Reoperationsindikationen

In 33 Fällen waren massive Kalkablagerungen für den Eingriff verantwortlich, 14 Mal führten derartige Verkalkungen sogar zur Perforation der Klappe bis hin zum Segelabriss. Etwa jeder vierte Patient wurde aufgrund einer Infektion des Homografts reoperationspflichtig. Der univariate Einfluss von Faktoren auf die Reoperationsrate wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

| <b>Faktor</b>        | <b>verglichene Parameter</b>    | <b>höhere kumulative Freiheit von Reoperation</b> | <b>Signifikanz (p) im Log-Rank-Test</b> |
|----------------------|---------------------------------|---|---|
| Geschlecht           | männlich vs. weiblich           | weiblich  | <b>0,018</b>                            |
| Altersgruppe         | 12-44 vs. 45-64 vs. 65-83       | 65-83 > 45-64 > 12-44                             | <b>0,025</b>                            |
| Ätiologie            | degenerativ vs. infektiös       | infektiös   | 0,814                                   |
| Präservierung        | kryopräserviert vs. „fresh wet“ | kryopräserviert                                   | 0,798                                   |
| Graftart             | aortal vs. pulmonal             | aortal  | <b>0,001</b>                            |
| Graftgröße           | 18-23 mm vs. 24-30 mm           | 18-23 mm  | <b>0,024</b>                            |
| Implantationstechnik | subkoronar vs. Wurzelersatz     | subkoronar  | 0,848                                   |

Tab. 19: Univariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Reoperationsrate

In der univariaten Analyse zeigten die Faktoren „Geschlecht“, „Altersgruppe“, „Graftart“ sowie „Graftgröße“ einen signifikanten Einfluss auf die Reoperationsrate, was in den folgenden Abbildungen dargestellt wird:

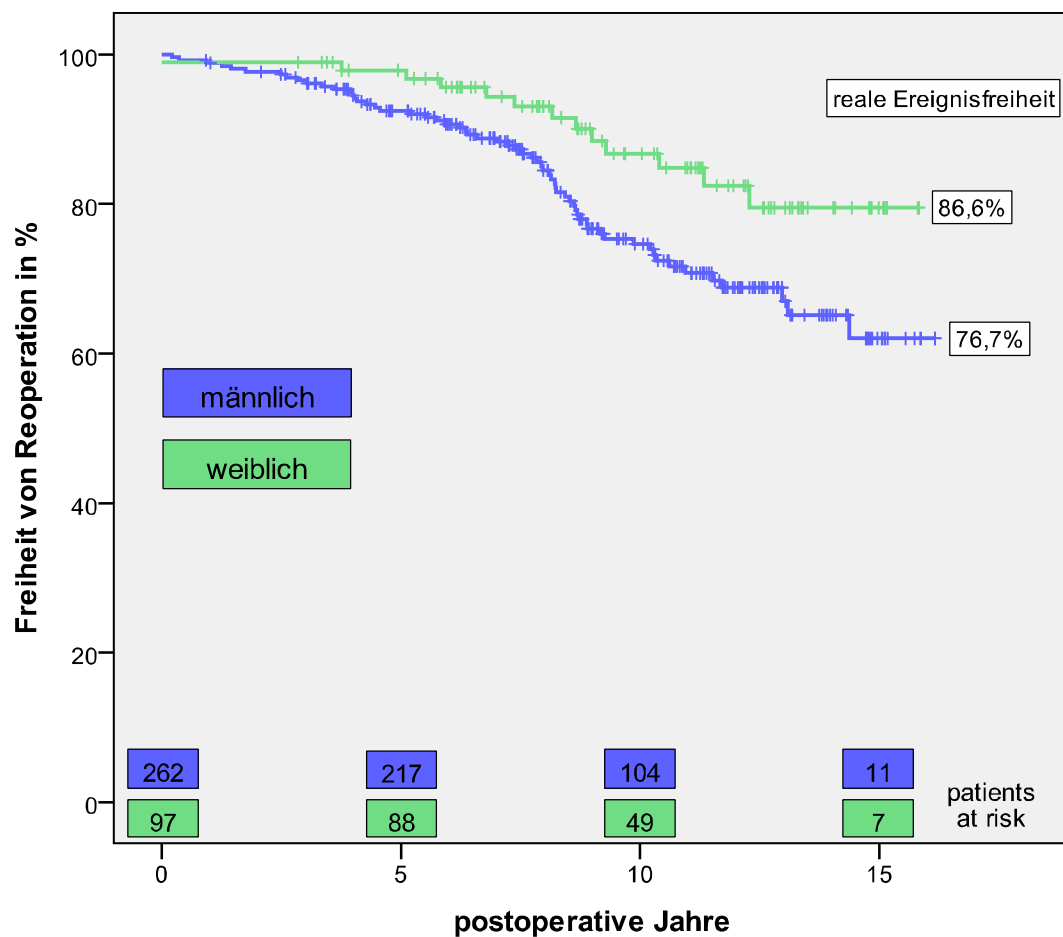


Abb. 30: Freiheit von Reoperation, abhängig vom Geschlecht

Frauen wurden seltener reoperiert als Männer ( $p=0,018$ ).

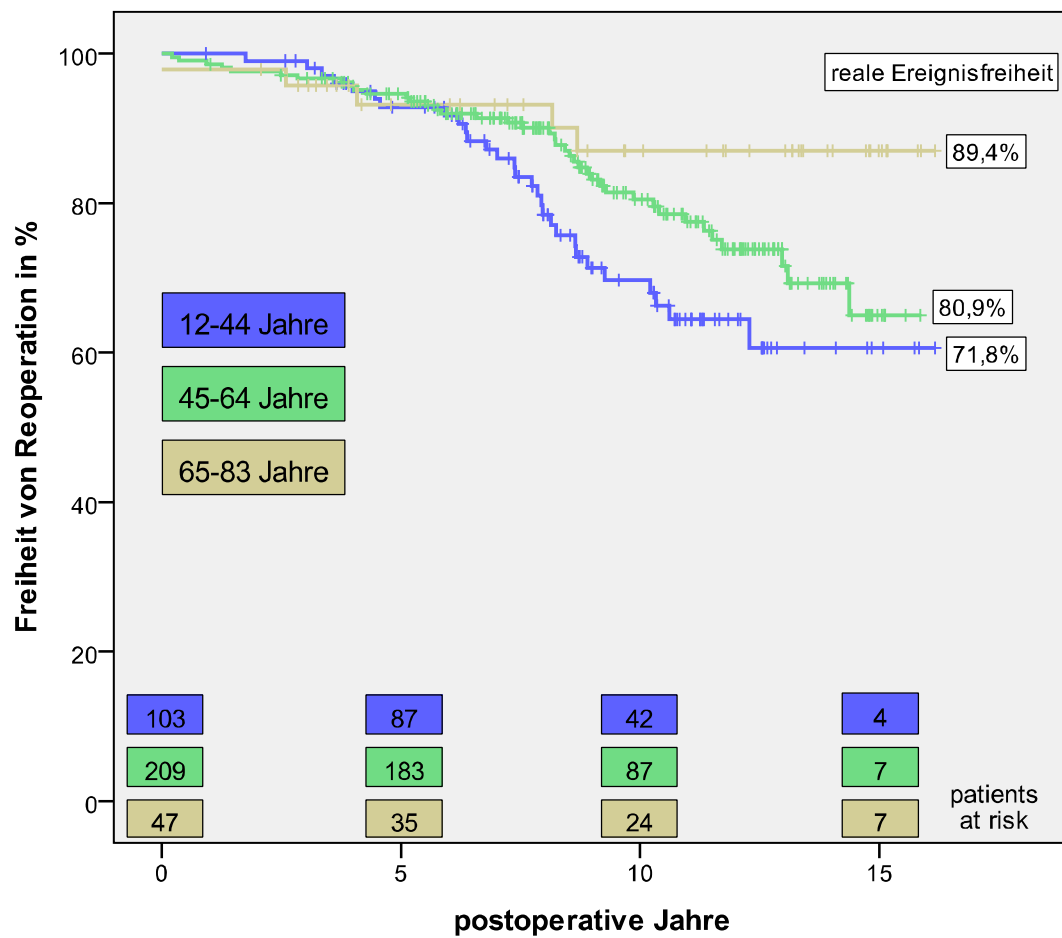


Abb. 31: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Patienten mit einem Alter zwischen 65 und 83 Jahren bei Implantation wurden seltener reoperiert als Patienten zwischen 45 und 64 bzw. 12 und 44 Jahren ( $p=0,025$ ).

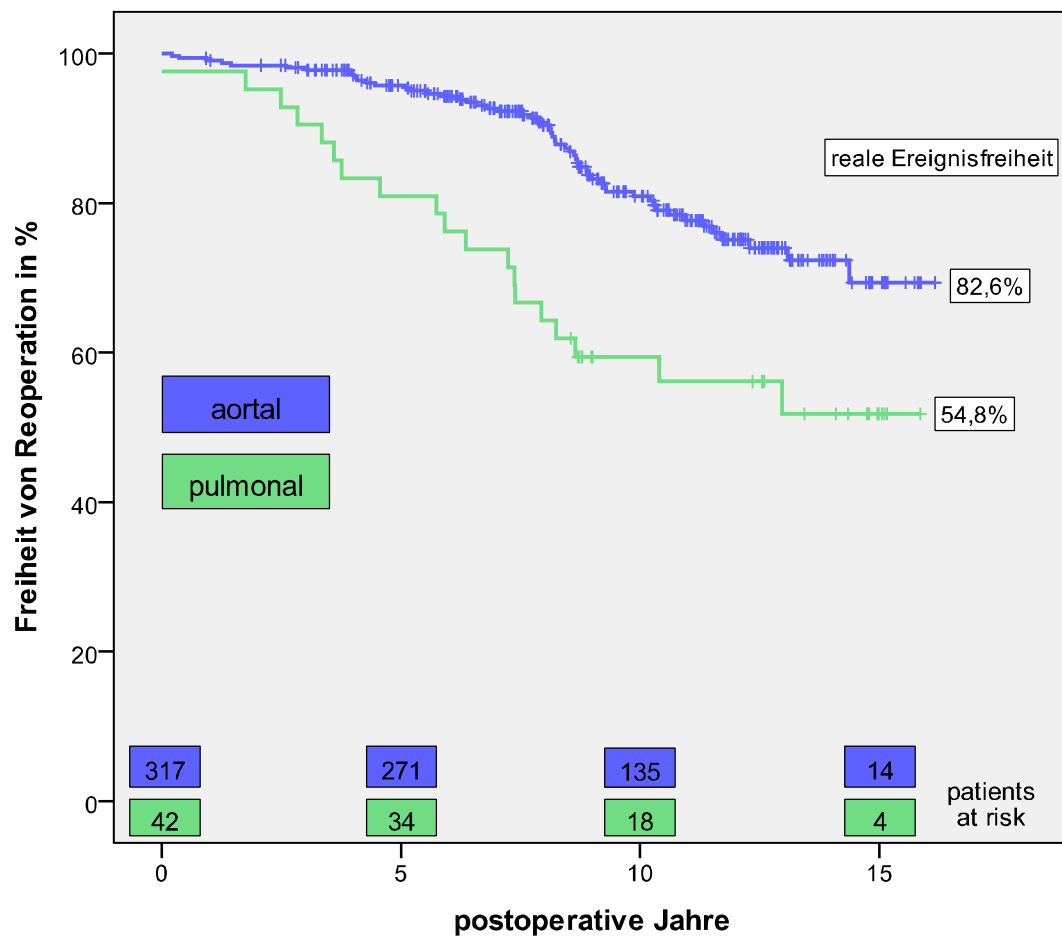


Abb. 32: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Graftart

Bei Patienten mit aortalen Grafts kam es seltener zu Reoperationen als bei Patienten mit pulmonalen Grafts ( $p=0,001$ ).

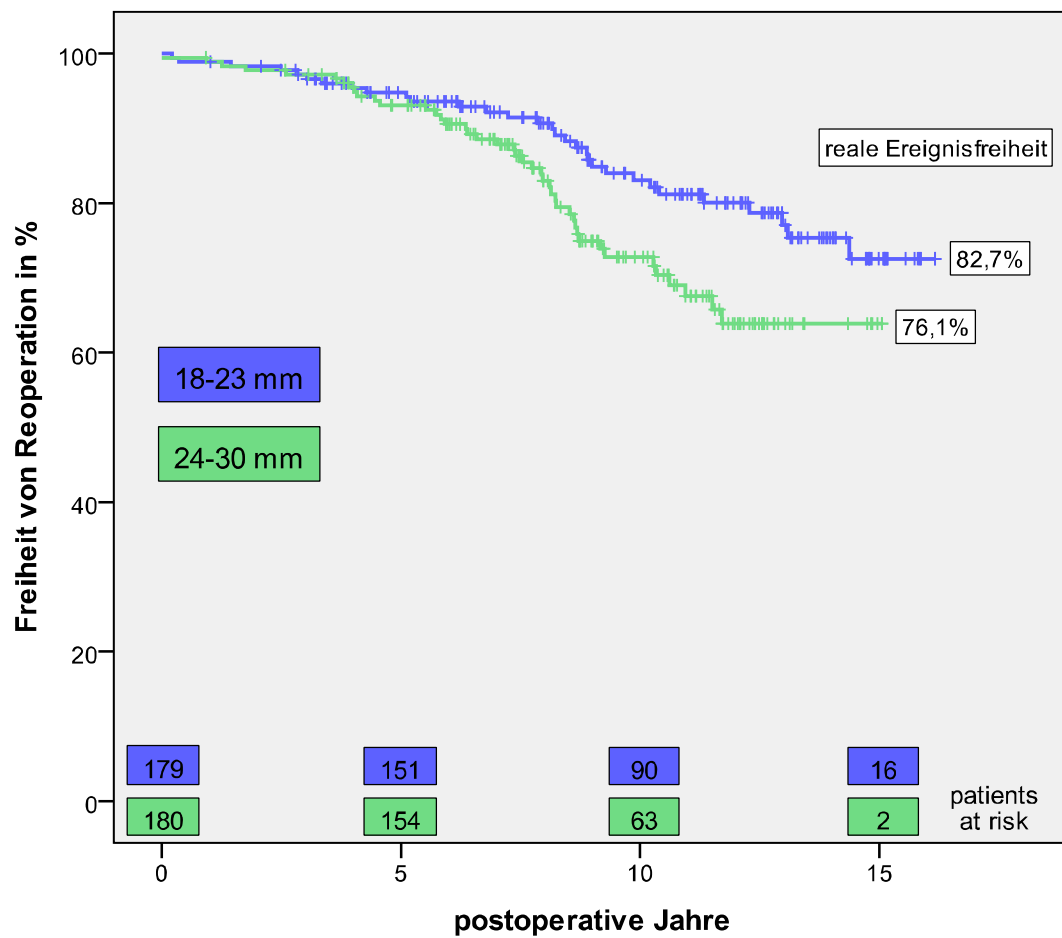


Abb. 33: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Graftgröße

Patienten mit kleineren Graftdurchmessern (bis 23 mm) wurden seltener reoperiert als Patienten mit größeren Grafts ( $p=0,025$ ).



| Faktoren    | Cox-Regression              |                     |              |                 |                          |              |
|-------------|-----------------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------------|--------------|
|             | Regressions-<br>koeffizient | Standard-<br>fehler | Signifikanz  | Hazard<br>Ratio | 95,0% Konfidenzintervall |              |
|             |                             |                     |              |                 | untere Grenze            | obere Grenze |
| männlich    | 0,502                       | 0,318               | 0,115        | 1,652           | 0,886                    | 3,080        |
| weiblich    | 0                           |                     | 0,115        | 1               |                          |              |
| 12-44 Jahre | 0,962                       | 0,493               | 0,051        | 2,616           | 0,995                    | 6,877        |
| 45-64 Jahre | 0,654                       | 0,479               | 0,172        | 1,922           | 0,752                    | 4,916        |
| 65-83 Jahre | 0                           |                     | 0,120        | 1               |                          |              |
| aortal      | -0,732                      | 0,277               | 0,008        | 0,481           | 0,280                    | 0,827        |
| pulmonal    | 0                           |                     | 0,008        | 1               |                          |              |
| 18-23 mm    | -0,246                      | 0,253               | 0,330        | 0,782           | 0,476                    | 1,283        |
| 24-30 mm    | 0                           |                     | 0,330        | 1               |                          |              |
| männlich    | 0,655                       | 0,306               | <b>0,032</b> | 1,926           | 1,056                    | 3,511        |
| weiblich    | 0                           |                     | <b>0,032</b> | 1               |                          |              |
| aortal      | -0,830                      | 0,268               | <b>0,002</b> | 0,436           | 0,258                    | 0,738        |
| pulmonal    | 0                           |                     | <b>0,002</b> | 1               |                          |              |

Tab. 20: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Reoperationsrate

In der multivariaten Analyse zeigten nur die Faktoren „Geschlecht“ und „Graftart“ einen signifikanten Einfluss auf die Reoperationsrate: Männer hatten ein fast doppelt so hohes Risiko für Reoperation als Frauen; bei aortalen Grafts wurde eine Risikoreduktion von 56,4% gegenüber pulmonalen Grafts berechnet.

## 5.5. Postoperative Echokardiographiedaten

### 5.5.1. Ejektionsfraktion

Die mittlere EF der Patienten blieb während des gesamten Follow-Up-Zeitraums relativ konstant. Mit Ausnahme des 13ten postoperativen Jahres lag sie durchgehend über 60%:

| Follow-Up          |     | EF in % |         |            |        |        |
|--------------------|-----|---------|---------|------------|--------|--------|
| Jahre postoperativ | n   | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | SD     |
| 0                  | 116 | 30      | 86      | 61,74      | 65,0   | 11,117 |
| 1                  | 131 | 41      | 90      | 63,92      | 65,0   | 10,233 |
| 2                  | 128 | 32      | 88      | 64,33      | 65,0   | 10,351 |
| 3                  | 114 | 30      | 91      | 65,90      | 65,0   | 10,969 |
| 4                  | 101 | 40      | 90      | 65,87      | 65,0   | 9,643  |
| 5                  | 99  | 40      | 85      | 65,06      | 66,0   | 9,392  |
| 6                  | 86  | 38      | 89      | 66,02      | 66,0   | 10,133 |
| 7                  | 80  | 38      | 86      | 66,26      | 65,0   | 11,427 |
| 8                  | 66  | 43      | 86      | 66,95      | 65,0   | 9,913  |
| 9                  | 49  | 40      | 91      | 64,04      | 65,0   | 10,667 |
| 10                 | 31  | 45      | 82      | 66,03      | 67,0   | 9,167  |
| 11                 | 26  | 45      | 80      | 65,31      | 70,0   | 11,238 |
| 12                 | 12  | 45      | 85      | 64,75      | 60,5   | 10,780 |
| 13                 | 4   | 35      | 71      | 53,75      | 54,5   | 17,037 |
| 14                 | 2   | 60      | 67      | 63,50      | 63,5   | 4,950  |

Tab. 21: Ejektionsfraktion

Abbildung 34 zeigt die Entwicklung der EF anhand eines Boxplot-Diagramms:

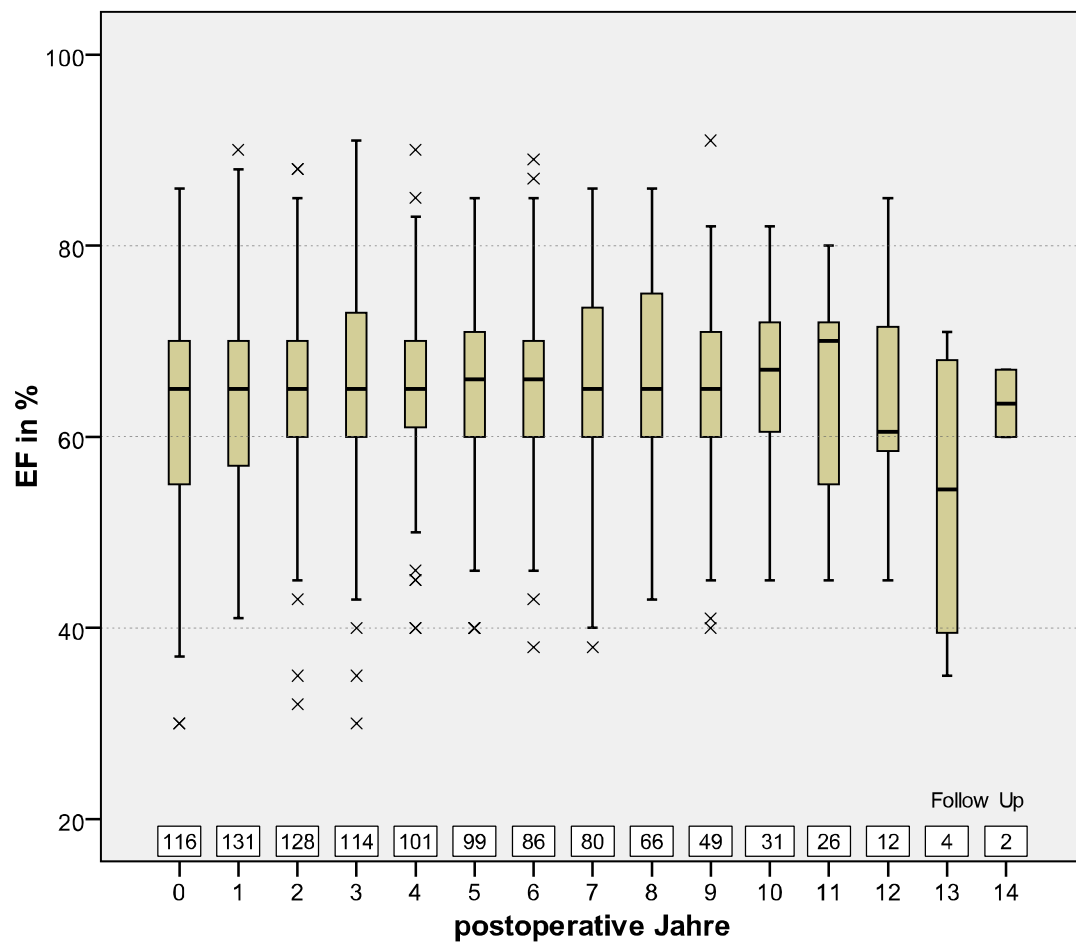


Abb. 34: Ejektionsfraktion

In den weißen Kästchen wird die Anzahl der nachuntersuchten Patienten angegeben (siehe auch Tabelle 21). Insgesamt traten 28 Ausreißer-Werte auf. Die Raten leicht- bis mittelgradiger systolischer Funktionseinschränkungen blieben durchgehend auf einem niedrigen Niveau.

### 5.5.2. Aortenwurzeldurchmesser

In den ersten sechs Jahren nach dem AKE erhöhte sich der Aortenwurzeldurchmesser im Mittel um vier Millimeter (siehe Tabelle 22). Dieser Trend war jedoch mit Beginn des siebten Jahres rückläufig. Der erneute Anstieg nach 13 Jahren postoperativ hat wegen der geringen Fallzahl (n=4) keine statistische Aussagekraft.

| Follow-Up          |    | Aortenwurzeldurchmesser in mm |         |            |        |       |
|--------------------|----|-------------------------------|---------|------------|--------|-------|
| Jahre postoperativ | n  | Minimum                       | Maximum | Mittelwert | Median | SD    |
| 0                  | 65 | 16                            | 43      | 28,48      | 29,0   | 5,750 |
| 1                  | 75 | 18                            | 43      | 29,43      | 29,0   | 5,054 |
| 2                  | 78 | 20                            | 42      | 30,49      | 30,0   | 4,848 |
| 3                  | 74 | 19                            | 42      | 29,95      | 30,0   | 4,325 |
| 4                  | 71 | 19                            | 39      | 29,87      | 30,0   | 4,446 |
| 5                  | 77 | 19                            | 44      | 30,70      | 31,0   | 4,603 |
| 6                  | 65 | 24                            | 42      | 32,34      | 32,0   | 3,993 |
| 7                  | 58 | 19                            | 43      | 30,05      | 30,5   | 4,670 |
| 8                  | 53 | 21                            | 38      | 29,96      | 30,0   | 4,549 |
| 9                  | 37 | 20                            | 40      | 29,38      | 29,0   | 4,387 |
| 10                 | 23 | 20                            | 41      | 28,96      | 29,0   | 4,343 |
| 11                 | 19 | 24                            | 42      | 30,95      | 31,0   | 4,696 |
| 12                 | 9  | 24                            | 35      | 28,33      | 28,0   | 3,937 |
| 13                 | 4  | 28                            | 38      | 34,00      | 35,0   | 4,243 |
| 14                 | 3  | 31                            | 35      | 33,00      | 33,0   | 2,000 |

Tab. 22: Aortenwurzeldurchmesser

In Abbildung 35 wird der Verlauf des Aortenwurzeldurchmessers via Boxplot-Diagramm dargestellt:

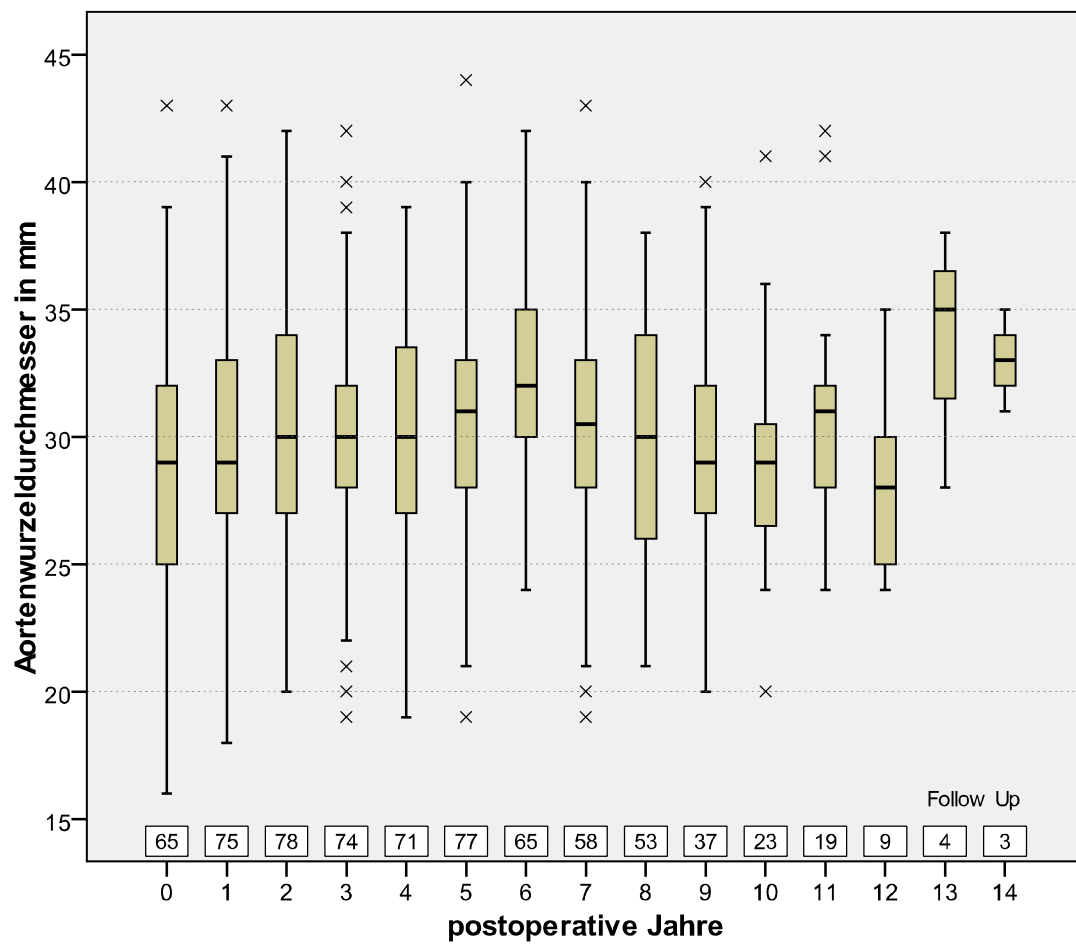


Abb. 35: Aortenwurzel Durchmesser

Während des Follow-Ups wurden 18 Ausreißer-Werte registriert.

### 5.5.3. Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient

Der Mittelwert des transvalvulären systolischen Spitzendruckgradienten lag nach einem Jahr bei 10 mmHg, nach fünf Jahren bei 15 mmHg, nach zehn Jahren bei 20 mmHg und nach zwölf Jahren bei 26 mmHg. Der weitere Anstieg auf 37 mmHg nach 14 Jahren hatte aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistische Relevanz.

| Follow-Up          |     | systolischer Spitzendruckgradient in mmHg |         |            |        |        |
|--------------------|-----|---|---------|------------|--------|--------|
| Jahre postoperativ | n   | Minimum                                   | Maximum | Mittelwert | Median | SD     |
| 0                  | 133 | 3   | 39      | 10,46      | 9,0    | 5,850  |
| 1                  | 115 | 3   | 30      | 10,26      | 9,0    | 4,986  |
| 2                  | 122 | 1   | 35      | 10,85      | 10,0   | 5,675  |
| 3                  | 103 | 1   | 40      | 13,10      | 12,0   | 7,321  |
| 4                  | 100 | 4   | 50      | 14,69      | 12,0   | 9,273  |
| 5                  | 102 | 4   | 65      | 14,83      | 12,0   | 9,921  |
| 6                  | 91  | 0   | 87      | 15,65      | 12,0   | 12,529 |
| 7                  | 82  | 0   | 55      | 16,09      | 13,0   | 10,056 |
| 8                  | 66  | 0   | 80      | 19,02      | 15,5   | 15,371 |
| 9                  | 43  | 4   | 66      | 18,19      | 15,0   | 14,255 |
| 10                 | 29  | 5   | 70      | 19,90      | 18,0   | 13,821 |
| 11                 | 25  | 0   | 60      | 19,56      | 17,0   | 15,188 |
| 12                 | 12  | 12  | 77      | 26,00      | 21,5   | 18,400 |
| 13                 | 4   | 18  | 34      | 26,25      | 26,5   | 7,136  |
| 14                 | 3   | 27  | 52      | 37,00      | 32,0   | 13,229 |

Tab. 23: Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient

Unter den Patienten, die sowohl bei Entlassung als auch fünf Jahre nach dem AKE untersucht wurden (n=52), erhöhte sich der mittlere systolische Spitzendruckgradient um 4,4 mmHg ( $p=0,004$ ). Nach elf Jahren wurde in 11 Fällen ein Anstieg um 10,7 mmHg im Mittel festgestellt ( $p=0,023$ ).

Abbildung 36 zeigt den Verlauf des transvalvulären Spitzendruckgradienten ( $\Delta p_{\text{max}}$ ). Unter 60 Ausreißern befanden sich auch 15 extreme Fälle, deren Werte mehr als drei Interquartilbereiche vom Median entfernt lagen:

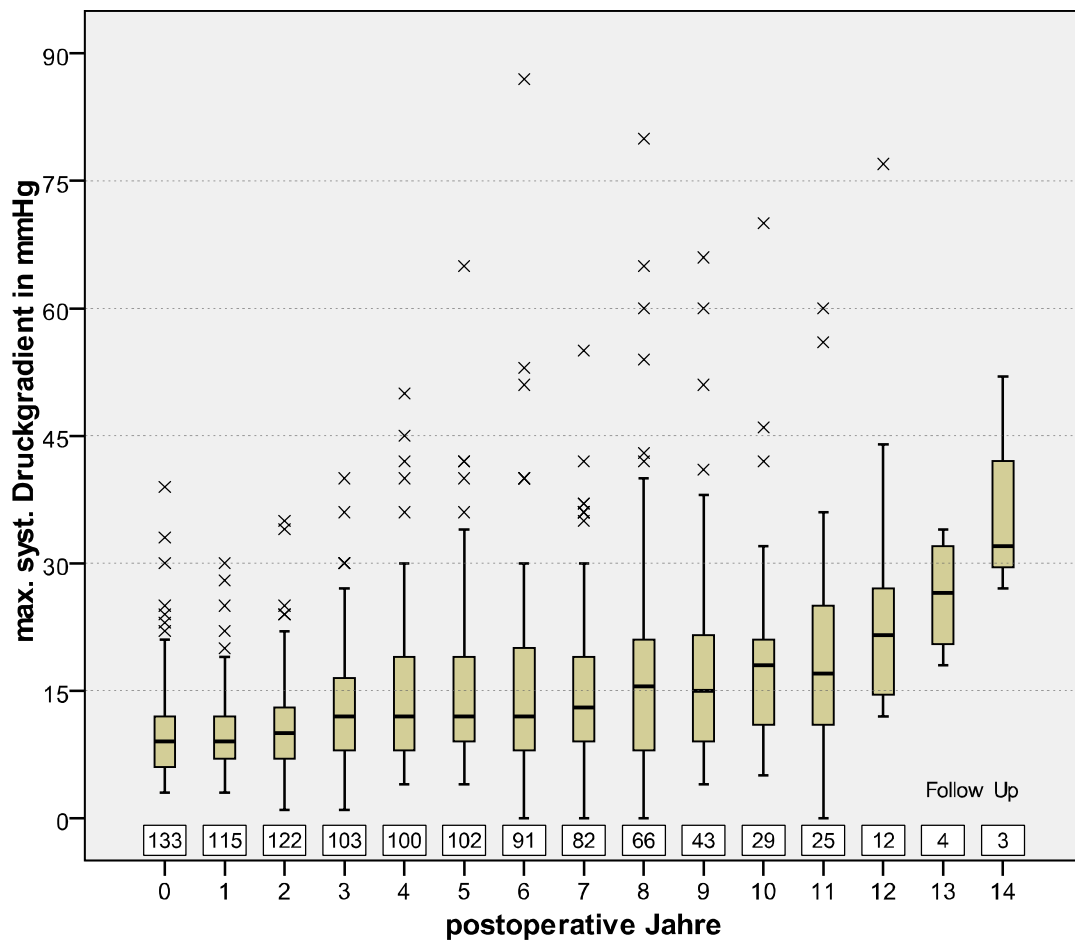


Abb. 36: Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient

Neben dem Mittelwert stieg auch der prozentuale Anteil relevanter Stenosen im weiteren Verlauf: ein Jahr nach dem AKE wurden bei lediglich 0,9% der Patienten moderate Stenosen ( $\Delta p_{\text{max}} \geq 30$  mmHg) festgestellt; nach fünf Jahren lag ihre Rate bereits bei 7,8%, die Rate schwerer Stenosen ( $\Delta p_{\text{max}} \geq 50$  mmHg) bei 1,0%. Nach zehn Jahren erhöhten sich die Raten auf 13,8% (moderat) bzw. 3,4% (schwer). In der uni- bzw. multivariaten Analyse ergaben sich keine signifikanten Faktoreinflüsse bezüglich der Entwicklung des transvalvulären Spitzendruckgradienten.

#### 5.5.4. Aorteninsuffizienzgrad

Im Farbduplex-Echo zeigte sich eine langsame Zunahme an Homograft-Regurgitationen, die jedoch selbst nach elf Jahren als gering eingestuft wurde. Synchron dazu erhöhte sich der Prozentsatz an Klappeninsuffizienzen: zum Zeitpunkt der Entlassung wurden bei 39,5% der Patienten geringgradige Schlussunfähigkeiten der Klappe festgestellt, 4,3% zeigten einen mittelgradigen Reflux. Drei Jahre später ergaben sich Anteile von 61,0% (Grad I) und 12,1% (Grad II-III). Nach sechs Jahren verringerte sich der Anteil geringgradiger (51,4%) zu Gunsten mittel- (15,3%) und hochgradiger Insuffizienzen (1,8%). Nach neun Jahren lagen die Anteile schließlich bei 21,9% (Grad II-III) bzw. 3,1% (Grad IV). Im gleichen Zeitraum sank der Anteil der Patienten ohne AI von 56,2% auf 17,2%.

| Follow-Up          |     | Aorteninsuffizienzgrad |         |            |        |       |
|--------------------|-----|------------------------|---------|------------|--------|-------|
| Jahre postoperativ | n   | Minimum                | Maximum | Mittelwert | Median | SD    |
| 0                  | 210 | 0                      | 3       | 0,49       | 0,0    | 0,597 |
| 1                  | 129 | 0                      | 3       | 0,74       | 1,0    | 0,724 |
| 2                  | 152 | 0                      | 3       | 0,81       | 1,0    | 0,725 |
| 3                  | 141 | 0                      | 3       | 0,89       | 1,0    | 0,714 |
| 4                  | 137 | 0                      | 4       | 0,85       | 1,0    | 0,848 |
| 5                  | 135 | 0                      | 4       | 1,01       | 1,0    | 0,796 |
| 6                  | 111 | 0                      | 4       | 0,95       | 1,0    | 0,893 |
| 7                  | 93  | 0                      | 4       | 1,00       | 1,0    | 0,909 |
| 8                  | 80  | 0                      | 4       | 1,06       | 1,0    | 0,998 |
| 9                  | 64  | 0                      | 4       | 1,19       | 1,0    | 0,889 |
| 10                 | 45  | 0                      | 4       | 0,91       | 1,0    | 0,996 |
| 11                 | 29  | 0                      | 3       | 1,24       | 1,0    | 0,912 |
| 12                 | 13  | 0                      | 3       | 0,69       | 0,0    | 1,032 |
| 13                 | 8   | 0                      | 4       | 2,25       | 2,5    | 1,488 |
| 14                 | 2   | 1                      | 4       | 2,50       | 2,5    | 2,121 |

Tab. 24: Aorteninsuffizienzgrad



Unter den Patienten, die sowohl bei Entlassung als auch nach fünf Jahren untersucht wurden (n=100), zeigte sich ein mittlerer Anstieg des Aorteninsuffizienzgrades um  $0,50^\circ$  ( $p < 0,001$ ). Nach elf Jahren wurde bei 22 Patienten eine Zunahme von  $0,64^\circ$  im Mittel beobachtet ( $p = 0,007$ ).

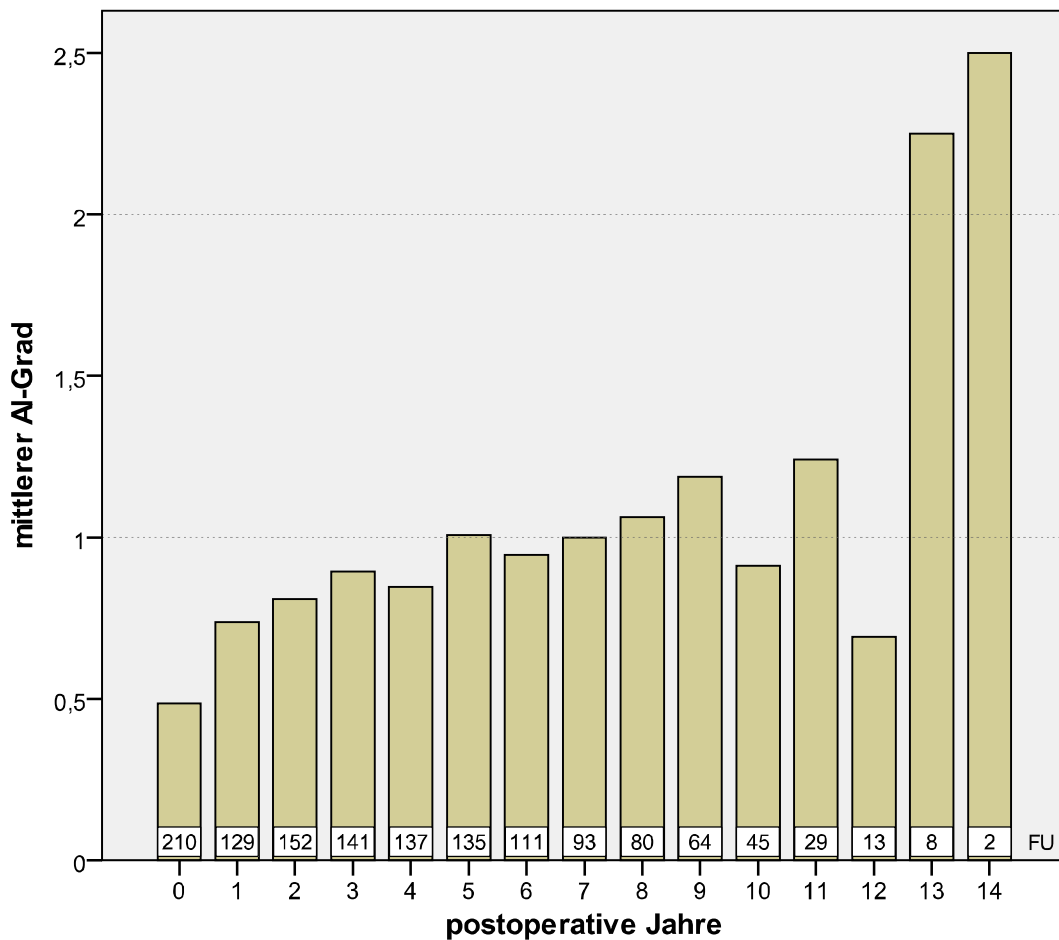


Abb. 37: Mittlerer Aorteninsuffizienzgrad; FU=Follow Up

Der Anstieg auf Grad II im Mittel nach 13 Jahren hat wegen der niedrigen Fallzahl ( $n=8$ ) keine statistische Relevanz. Signifikante faktorielle Einflüsse auf die Entstehung von Aortenklappeninsuffizienzen wurden nicht festgestellt.

## 6. Diskussion

Mit der Einführung der Homograft-Implantation an unserer Klinik im Jahr 1992 erhoffte man sich - auf Grundlage viel versprechender Publikationen [8, 34, 57, 58, 59] - eine Optimierung des Aortenklappenersatzes gegenüber xenogenen sowie mechanischen Prothesen. Da an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München traditionell ein sehr umfangreiches Herztransplantationsprogramm besteht, standen darüber hinaus viele Klappenpräparate zur Verfügung. Anhand eines Vergleichs unserer Ergebnisse sowohl mit den Resultaten anderer Homograft-Langzeitstudien als auch mit Publikationen zum AKE mit xenogenen bzw. mechanischen Prothesen wird diskutiert, welche Faktoren das Outcome signifikant beeinflussen und in welchen Fällen der Einsatz von Homografts aus heutiger Sicht gerechtfertigt ist.

### 6.1. Mortalität

Die Sterblichkeitsrate der Patienten gleicht sowohl hinsichtlich der Frühmortalität (5,8%) als auch der Spätmortalität (13,3%) der anderer Homograftstudien [50, 80]. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass die Frühmortalität bei degenerativer Genese deutlich niedriger war als bei infektiöser Ätiologie (siehe 5.3.2.). Da in unserer Kohorte der Anteil von Patienten mit infektiöser Indikation bei 17,8% lag, lässt sich die Frühmortalität auf diese Weise partiell erklären. Die kumulative Überlebensrate lag bei  $84 \pm 2\%$  nach 10 Jahren bzw.  $71 \pm 5\%$  nach 15 Jahren. 43% der frühen und 53% der späten Todesfälle waren klappenassoziiert, wobei mit Ausnahme eines Patienten kein sicherer Zusammenhang zwischen Morbidität und Todesursache bestand. Derartige Fälle (plötzlicher, unerwarteter Tod bei unbekannter Ursache) werden nach der Definition von Edmunds et al. ebenfalls zur Kategorie der klappenabhängigen Todesursachen gezählt [24].

Vergleichbare Allograft-Langzeitstudien lieferten ähnliche Ergebnisse: Takkenberg et al. berichteten über eine Früh- bzw. Spätmortalität von 5,5% bzw. 17,0%; die kumulative Überlebensrate wurde auf  $71 \pm 6\%$  nach 12 Jahren kalkuliert [80]. Lund et al. publizierten bei einem geringeren Anteil infektiöser Indikationen (8,4%) eine Frühmortalität von 5,0% sowie eine kumulative Überlebensrate von  $48 \pm 2\%$  nach 15 Jahren bzw.  $26 \pm 3\%$

nach 25 Jahren, wobei lediglich 15% der späten Todesfälle klappenassoziiert waren [50]. In der umfangreichsten Studie über kryopräservierte Allografts (n=898 von insgesamt 1022 Patienten) präsentierten O'Brien et al. bei ebenfalls geringerem Anteil infektiöser Indikationen (9,0%) eine Frühmortalität von 3,0% sowie eine kumulative Überlebensrate von  $19 \pm 7\%$  nach 25 Jahren [62]. Im Langzeitverlauf zeigen sich hierbei auch Einflüsse der natürlichen Bevölkerungssterblichkeit.

In AKE-Studien über gestentete sowie stentlose Xenografts wurden folgende Daten zum Survival publiziert: bei gestenteten Bioprothesen (Medtronic Hancock II, Carpentier-Edwards Perimount, etc.) lagen die Überlebensraten zwischen 45% und 55% nach 15 Jahren [21], was unter anderem auf das höhere Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation ( $\geq 65$  Jahre) zurückzuführen ist. Für stentlose Graftmodelle (Edwards Prima, Medtronic Freestyle Bioprosthesis) wurden Überlebensraten zwischen  $72 \pm 6\%$  nach acht Jahren [39] und  $92,9 \pm 6\%$  nach zehn Jahren [4] beschrieben. Da gerüstfreie Xenografts erst 1988 durch David et al. [17] eingeführt wurden, beschränkt sich deren Follow-Up auf kürzere Zeiträume. Dagenais et al. veröffentlichten in einer Kohortenstudie zum AKE mit Allografts, gestenteten sowie stentlosen Xenografts ein nahezu identisches Outcome bei Patienten zwischen 45 und 65 Jahren mit kumulativen Überlebensraten von mindestens 86% nach sieben Jahren - unabhängig von der Wahl des Klappentyps [16].

Beim Vergleich von Allografts mit mechanischen Prothesen fanden sich, je nach Autor und Studiendesign, unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten: während Lima et al. in einer retrospektiven Analyse über den Aortenwurzelersatz mit St. Jude Mechanical Conduits (n=73) und Allografts (n=99) keinerlei Vorteile für eines der beiden Modelle feststellten [49], wurde an unserer Klinik ein signifikant höheres Überleben bei Homograft-Patienten (n=285; KÜR: 84% nach 10 Jahren) im Vergleich zu Patienten mit Sorin-Bicarbon-Prothesen (n=147; KÜR: 66% nach 10 Jahren) beobachtet [43]. Als Ursache machten die Autoren das vermehrte Auftreten von thrombembolischen sowie hämorrhagischen Komplikationen bei Patienten mit mechanischem AKE verantwortlich, was mit einer Über- bzw. Unterdosierung der klappenbedingten Antikoagulationstherapie assoziiert wurde [43].

In der vorliegenden Studie wurde die Frühmortalität signifikant durch hohes Alter bei Implantation, infektiöse Ätiologie des Aortenklappendefektes sowie durch Implantation pulmonaler Grafts beeinflusst (siehe 5.3.2.). Die Spätmortalität war sowohl bei hohem Alter als auch bei postoperativer Rethorakotomiepflichtigkeit signifikant erhöht (siehe 5.3.3.).

Bezüglich des Alters lassen sich Parallelen zur gesunden Normalbevölkerung ziehen, da ältere Menschen eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Zudem bestand in der Gruppe der 65- bis 83-Jährigen ein hoher Anteil von Patienten mit akuten Endokarditiden (29,8%; übrige Altersgruppen: 16,0%), was ebenfalls den Anstieg der Frühmortalität bedingte. Die Tatsache, dass Patienten mit infektiöser Genese eine hohe Frühmortalität aufwiesen, hat mehrere Ursachen: erstens gestaltete sich der AKE aufwändiger als bei degenerativen Klappenerkrankungen, beispielsweise durch das Debridieren von Abszesshöhlen oder die Beteiligung anderer Herzanteile (Mitralklappe, atriales bzw. ventrikuläres Septum etc.), was sich unter anderem in einem Anstieg der mittleren Bypass- bzw. Aortenabklemmzeit äußerte (siehe 5.2.4.). Zweitens wurden zwei Drittel der früh verstorbenen Patienten mit infektiöser Ätiologie entweder dringlich oder notfallmäßig (bei drohendem septischem Multiorganversagen) operiert. Drittens bestanden bei 86,7% der früh verstorbenen Patienten mit akuter Klappenendokarditis - als Folge der septischen Kreislauftsituation - massive präoperative Leistungseinschränkungen (NYHA-Stadium III oder IV), welche in einer AKE-Langzeitstudie ebenfalls mit erhöhter Sterblichkeit verbunden waren [76]. Patienten, die intraoperativ verstarben (n=6), hatten ausnahmslos akute Endokarditiden; in fünf Fällen lag eine Reinfektion des Erst- bzw. Zweitersatzes vor.

Weder die hohe Frühmortalität unter Empfängern pulmonaler Homografts, noch die hohe Spätmortalität unter rethorakotomiepflichtigen Patienten sind eindeutig erklärbar. Da es sich hierbei um kleinere Patientengruppen handelt, ist die statistische Aussagekraft in beiden Fällen eingeschränkt. Die erhöhte Frühmortalität nach Implantation pulmonaler Grafts ist auf den dysproportional hohen Anteil von akuten Endokarditiden innerhalb der betroffenen Subgruppe zurückzuführen, was bereits durch Kilian et al. im Rahmen einer früheren Homograft-Studie an unserer Klinik beschrieben wurde [42]. Der präoperative Herzrhythmus sowie die OP-Dringlichkeit zeigten lediglich einen univariat signifikanten Einfluss auf die Spätmortalität (siehe 5.3.3.).

## 6.2. Durabilität und Reoperationspflichtigkeit

Im Jahr 2004 veröffentlichten Kilian et al. die zehnjährigen Follow-Up-Ergebnisse nach allogenem AKE an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München [42], auf denen die vorliegende Arbeit teilweise basiert. Die Autoren beschrieben darin eine kumulative Reoperationsfreiheit von 86,5% nach zehn Jahren für 332 Patienten. Von insgesamt 24 Reoperationen (7,2% des Gesamtkollektivs) wurden 13 wegen Homograft-Infektion und neun wegen struktureller Klappenfunktionsstörungen (SVD) durchgeführt. Beim Vergleich der operativen Verfahren (subkoronare Implantation vs. kompletter Wurzelersatz) ergaben sich leichte Vorteile für die Wurzelersatztechnik, die univariat eine signifikant niedrigere Reoperationsrate nach fünf Jahren zeigte. Im Allgemeinen wurden niedrige Komplikationsraten während des Follow-Up-Zeitraums konstatiert. Dies galt jedoch nicht für Patienten mit pulmonalen Homografts, die neben einer tendenziell erhöhten Mortalität vor allem durch eine vermehrte Reoperationspflichtigkeit aufgefallen waren, was den Ausschluss pulmonaler Grafts zur Folge hatte. Einen weiteren Malus sahen die Autoren in der Infektionsanfälligkeit allogener Herzklappen.

Bei einer maximalen Follow-Up-Zeit in dieser Arbeit von mehr als 16 Jahren stellt sich die Situation wie folgt dar: die Zahl der strukturellen Klappenfunktionsstörungen (SVD) nahm auf 56 zu (2,1%/Jahr), wobei insbesondere ein Anstieg nach etwa sechs Jahren beobachtet wurde. Zu diesem Zeitpunkt lag die kumulative Ereignisfreiheit bei  $95 \pm 1\%$ , im weiteren Verlauf sank sie auf  $58 \pm 6\%$  nach 15 Jahren, was Erfahrungen aus anderen Homograft-Langzeitstudien bestätigen [50, 62, 80]. Jeder fünfte Patient ( $n=74$ ; 20,6%) wurde reoperiert, zwei Drittel davon wegen SVD. Sechs Patienten wurden aufgrund nicht-struktureller Klappendysfunktionen (NSD) reoperationspflichtig. Gegenüber der Studie von Takkenberg et al. [80], in der NSD-bedingte Reoperationen ( $n=14$ ) vor allem mit frühzeitigem Klappenversagen nach subkoronarer Implantation assoziiert wurden, erscheint die Anzahl nicht-struktureller Dysfunktionen in unserer Kohorte jedoch niedrig. Der Graftinfektions-Anteil unter den Re-OP-Indikationen (25,7%) nahm im Vergleich zur Studie von Kilian et al. [42] um mehr als die Hälfte ab. Die kumulative Freiheit von Reoperation lag bei  $78 \pm 3\%$  nach 10 Jahren sowie  $67 \pm 4\%$  nach 15 Jahren, was die Ergebnisse anderer Langzeitstudien bestätigt: Takkenberg et al. veröffentlichten eine

kumulative SVD-assoziierte Reoperationsfreiheit von  $97 \pm 2\%$  bzw.  $77 \pm 8\%$  nach fünf bzw. zwölf Jahren bei einem Anteil kryopräservierter Grafts von 98% [80]; die SVD-Rate lag mit 1,5%/Jahr auf einem etwas niedrigeren Niveau. O'Brien et al. berichteten über eine SVD-assoziierte Reoperationsfreiheit bei Patienten mit kryopräservierten Grafts von 47% (0-20 Jahre), 85% (21-40 Jahre), 81% (41-60 Jahre) und 94% (>60 Jahre) nach 15 Jahren [62]. Lund et al. publizierten eine Reoperationsfreiheit von  $81 \pm 2\%$  bzw.  $55 \pm 4\%$  sowie eine SVD-Freiheit von  $62 \pm 3\%$  bzw.  $34 \pm 3\%$  nach zehn bzw. 15 Jahren [50], wobei sich deren Ergebnisse vor allem auf „fresh wet valves“ (77,5%) beziehen. Bei homovitalen Allografts, welche zum Zeitpunkt der Implantation eine hohe Zellvitalität aufweisen [85], wurden signifikant niedrigere SVD- und Reoperationsraten beobachtet [50]. Im Gegensatz dazu lag die Reoperationsfreiheit innerhalb der Studie von O'Brien bei ca. 50% nach 20 Jahren - unabhängig von der Präservationsmethode [62]. Lund et al. zeigten des Weiteren anhand eines Vergleichs gestaffelter linearisierter Hazard-Raten, dass die Klappenversagerrate zwischen 16 und 20 Jahren postoperativ mit 14,0%/Jahr am höchsten lag [50]. Im Anschluss daran (21 bis 25 Jahre nach dem AKE) sei die Hazard-Rate wieder auf 3,3%/Jahr abgesunken, was annähernd dem Wert der ersten fünf Jahre (2,4%/Jahr) entsprach.

In der multivariaten Faktorenanalyse ergab sich - wie in anderen Homograft-Studien beschrieben [50, 62, 80] - ein insbesondere für jüngere Patienten deutlich erhöhtes SVD-Risiko (siehe 5.4.1.). Lund et al. konstatierten darüber hinaus für folgende Faktoren einen reduzierenden Effekt auf die Durabilität: lange Zeitspanne zwischen Klappenspende und Implantation („harvest-to-implantation time“), hoher Altersunterschied zwischen Spender und Empfänger sowie Spenderalter über 65 Jahre [50]. Takkenberg et al. beobachteten eine geringere Haltbarkeit bei Homografts mit großem Innendurchmesser [80], was durch diese Arbeit univariat bestätigt wurde (siehe 5.4.1.). Bei Patienten mit NYHA-Stadium II oder III zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups war es ebenfalls häufiger zu strukturellen Klappenfunktionsstörungen gekommen, was auf den hohen Anteil pulmonaler Grafts in dieser Subgruppe zurückzuführen ist. Anfang der 1990er-Jahre wurden pulmonale Grafts, die in unserer Studie auch eine erhöhte Anfälligkeit für nicht-strukturelle Dysfunktionen zeigten (siehe 5.4.2.), noch als Alternative zu aortalen Grafts angesehen [28]. In späteren klinischen Studien und nach den in München gemachten Erfahrungen offenbarte sich

allerdings eine beschleunigte Degeneration dieser Klappenersatzpräparate [42, 46, 56]. Daneben stellten wir sowohl bei Männern als auch bei Empfängern pulmonaler Grafts ein signifikant erhöhtes Risiko für Reoperation fest (siehe 5.5.), was die Ergebnisse aus 2004 zum Teil bestätigte [42]. Interessanterweise lag das mittlere Alter bei Implantation in der Gruppe der reoperierten männlichen Patienten mit  $46,4 \pm 12,9$  Jahren mehr als vier Jahre unter dem mittleren Alter der männlichen Gesamtkohorte ( $50,6 \pm 12,5$  Jahre). Anhand der bei jüngeren Patienten beobachteten beschleunigten Graftdegeneration [50, 62, 67, 80] lässt sich die erhöhte Reoperationspflichtigkeit der männlichen Patienten über diesen Zusammenhang erklären. Zusätzlich lag der Anteil sekundärer Graftinfektionen, welche stets zur Reoperation führten, bei Männern deutlich höher als bei Frauen (6,5% vs. 2,1%), was als Hinweis auf eine geringere Compliance bezüglich der Antibiotikaprophylaxe interpretiert werden kann. Die Wahl der Implantationstechnik zeigte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Durabilität - im Gegensatz zur Veröffentlichung von Lund et al. [50], in der sich die Autoren aufgrund niedriger SVD- bzw. Reoperationsraten für eine breitere Anwendung der Wurzelersatztechnik aussprachen. Insbesondere das Trimmen der allogenen Klappenpräparate wurde dabei für schlechtere Ergebnisse nach subkoronarer Implantation verantwortlich gemacht [50].

In Langzeitstudien über gestentete Xenografts (Medtronic Hancock II bzw. Carpentier-Edwards Perimount) wurden kumulative SVD-Freiheitsraten von 81% nach 15 Jahren bzw. 83% nach zwölf Jahren publiziert [19, 20], was einen Vorteil gegenüber Allografts vermuten lässt. Im Vergleich zu unserer Kohorte lag das mittlere Alter bei Implantation jedoch wesentlich höher ( $\geq 65$  Jahre). Da der Verlauf des Degenerationsprozesses sowohl vom Alter als auch von der Immunreaktion des Empfängers abhängt, lassen sich die generell niedrigen strukturellen Komplikationsraten nach xenogenem AKE in erster Linie anhand des höheren Patientenalters erklären. Bei jüngeren Xenograft-Patienten wurden dementsprechend signifikant erhöhte SVD- und Reoperationsraten beobachtet [66, 69]. Desai et al. bemerkten zudem, dass ältere Patienten neben einer schwächer ausgeprägten Immunantwort häufig eine reduzierte hämodynamische Graftbelastung aufweisen [21], was sich ebenfalls positiv auf die Klappendurabilität auswirkt. In einer altersspezifischen Schätzung des SVD-Lebenszeitriskos ergaben sich ähnliche Werte für Allografts und

gestentete Xenoprothesen [80]. Auch zwischen stentlosen Medtronic-Freestyle-Klappen und kryopräservierten Allografts wurden in einer prospektiven randomisierten Studie mittelfristig keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der SVD-assoziierten Re-OP-Rate festgestellt [52], was für eine vergleichbare Haltbarkeit dieser Klappentypen spricht. Der Re-AKE nach stentloser Xeno- bzw. Allograft-Implantation ist in vielen Fällen jedoch mit einer erhöhten Mortalität verbunden und komplexer als bei gestenteten Grafts [11, 29]. Während strukturelle Dysfunktionen die häufigsten Re-OP-Gründe xenogener Klappen- transplantate darstellen und ihre Haltbarkeit etwa der von Allografts entspricht [21, 80], weisen mechanische Prothesen konstruktionsbedingt eine deutlich bessere Durabilität auf: in einer Single-Center-Studie über mechanische Medtronic-Hall-Prothesen (n=1104) war es lediglich zu 60 Reoperationen innerhalb eines mittleren Follow-Up-Zeitraums von  $13,2 \pm 8$  Jahren gekommen, wobei strukturelle Prothesendysfunktionen nicht beobachtet wurden [79]. In einer Veröffentlichung zum AKE mit mechanischen St. Jude Medical-Prothesen wurde ebenfalls von einer Ereignisfreiheit bezüglich struktureller Funktionsstörungen berichtet [89], was beispielhaft für die statistisch lebenslange Haltbarkeit dieses Klappentyps steht.

Die vorliegenden Daten zum Langzeitverlauf allogener Herzklappen können, wie in anderen Veröffentlichungen beschrieben, als degenerativer Prozess interpretiert werden [50, 62, 80]. Als entscheidender Risikofaktor für die beschleunigte Klappenkalzifizierung wurde - unabhängig von der Präservationsmethode - ein junges Patientenalter beobachtet [8, 50, 62, 80, 83, 85]. Eine Erklärung hierfür erfolgte bereits mithilfe einer prospektiven Studie, in der Einflüsse der humoralen sowie T-Zell-gesteuerten Immunantwort genauer untersucht wurden: bei Patienten unter 50 Jahren, die sowohl einen maximalen Wert an „panel reactive antibodies“ (PRA) von über 80% als auch persistierende PRA-Werte von mehr als 70% nach sechs Jahren aufwiesen, kam es signifikant häufiger zu strukturellen Klappenfunktionsstörungen als bei Patienten ohne Anzeichen einer stärker ausgeprägten Immunreaktion [67].

Als Alternative bei jüngeren Patienten gelten Autografts, die vor allem im Rahmen der Ross-Prozedur eingesetzt werden. Elkins et al. publizierten eine Freiheitsrate bezüglich Autograftversagen (Re-OP bzw. klappenassoziierter Tod) von  $83 \pm 6\%$  nach 16 Jahren



bei 197 Kindern [26]. Die deutsche Ross-Registrierung, welche die Erfahrungen aus acht Kliniken bündelt, veröffentlichte eine Reoperationsfreiheit von  $94 \pm 2\%$  für Autografts sowie  $96 \pm 2\%$  für Homografts in Pulmonalposition nach acht Jahren bei insgesamt 1014 Patienten (mittleres Alter:  $41,2 \pm 15$  Jahre; maximales Follow-Up: 16 Jahre) [32], was gegenüber unserer Studie - vor allem hinsichtlich des mittleren Alters bei Implantation - einen weitaus niedrigeren Wert darstellt. Andere Autoren gaben jedoch zu bedenken, dass auch beim Ross-Verfahren erhebliche degenerativ bedingte Komplikationsraten im Langzeitverlauf auftreten können [44, 45, 47, 48]. So stellten Klieverik et al. in einer vergleichenden Studie zwischen Autograft- (n=63) und Allograft-Patienten (n=106), die spezifisch nach Alter (16 bis 55 Jahre) sowie Ätiologie (kongenital) selektiert wurden, in beiden Gruppen erhöhte SVD-assoziierte Reoperationsraten nach 13 Jahren fest [45]. Der Re-AKE nach primär autologem bzw. homologem AKE ist ähnlich anspruchsvoll [12]. Da „Ein-Klappen-Erkrankungen“ via Ross-Prozedur jedoch de facto zu „Zwei-Klappen-Erkrankungen“ erweitert werden und sowohl bei Auto- als auch Allograft ein potentiellies Risiko für Klappenversagen besteht [56], wird dieses Verfahren an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München nicht angewandt.

Ein möglicher Lösungsansatz liegt im Einsatz von dezellularisierten Allografts: hierbei werden die Klappenoberflächen zunächst von ihren antigenen Zellbestandteilen befreit und anschließend mit autologen Endothelzellen sowie Fibroblasten besetzt („Seeding“) [22, 25, 30, 88]. In Vergleichsstudien zwischen dezellularisierten und herkömmlichen kryopräservierten Homografts ergab sich bei Patienten mit dezellularisierten Grafts im mittelfristigen Follow-Up sowohl eine deutlich reduzierte Immunantwort als auch ein signifikant niedrigerer systolischer Druckgradient [15, 81]. Wegen der noch ausstehenden Langzeitergebnisse bleibt abzuwarten, ob diese Methode tatsächlich Vorteile gegenüber den etablierten Präservationsverfahren hat. Ein zukünftiges Konzept bei der Entwicklung „maßgeschneiderter“ Klappenersatzpräparate stellt das sogenannte „Tissue Engineering“ dar: hierbei gelang es unter anderem einer Forschergruppe aus Großhadern, mithilfe von drei-dimensionalen Polymergerüsten („Scaffolds“) sowie kryopräservierten umbilikalen Stammzellen („CHUCCs“) funktionsfähige autologe Herzklappen zu konstruieren [75]. Die klinische Erprobung dieser Klappenersatzmodelle steht allerdings noch bevor.

### **6.3. Blutungen, thrombembolische Ereignisse und Graftinfektionen**

Mit Ausnahme von strukturellen Klappenfunktionsstörungen waren andere postoperative Komplikationen wie Blutungen (n=8; 0,3%/Jahr), Thrombembolien (n=15; 0,6%/Jahr) oder Graftinfektionen (n=19; 0,6%/Jahr) nur selten aufgetreten. Sämtliche Patienten mit Blutungsereignissen oder Thrombembolien wurden aufgrund zusätzlicher Indikationen klappenunabhängig mit Marcumar bzw. ASS behandelt. Blutungen verliefen stets nicht-letal; der posthämorrhagisch gemessene INR-Wert der antikoagulierten Patienten lag mit durchschnittlich 3,8 deutlich über dem therapeutischen Zielbereich (2,0-3,0). Unter den thrombembolischen Komplikationen waren transitorisch-ischämische Attacken mit einem Anteil von 73,3% am häufigsten. Bei Patienten mit primär nativer Endokarditis kam es signifikant häufiger zu Graftinfektionen als bei Patienten mit degenerativer Genese (siehe 5.4.5.). Die linearisierte Rate der spät postoperativen Reinfektionen betrug 1,4%/Jahr, die kumulative Freiheit von Reinfektion lag bei  $85 \pm 6\%$  nach 15 Jahren.

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass sowohl Patienten mit gerinnungshemmender Begleittherapie als auch Patienten mit Vorhofflimmern signifikant erhöhte Blutungs- und Thrombembolieraten aufwiesen (siehe 5.4.3. bzw. 5.4.4.). Wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Patientensubgruppen sowie der interfaktoriellen Abhängigkeit konnte jedoch keine multivariate Signifikanz festgestellt werden.

Niedrige postoperative Komplikationsraten (mit Ausnahme von strukturellen Klappenfunktionsstörungen) zeigten sich bereits in anderen Allograftstudien: Takkenberg et al. berichteten über linearisierte Raten von 0,2%/Jahr für nicht-letale Blutungen, 0,5%/Jahr für thrombembolische Komplikationen sowie 0,35%/Jahr für Endokarditiden [80]. Lund et al. registrierten in ihrer Studie eine leicht erhöhte Thrombembolierate von 1,4%/Jahr und verwiesen auf vergleichbare Werte innerhalb der altersentsprechenden gesunden Normalbevölkerung [50]. Den Autoren zufolge hätten sich Homografts - mit Ausnahme von NHBD-Präparaten, die zu lange nach der Spende aufbewahrt wurden - als prinzipiell athrombogen herausgestellt [50]. Die kumulative Freiheit von Graftinfektion lag in ihrer Studie sowie in der Veröffentlichung von O'Brien et al. bei 89% nach 20 Jahren [50, 62]. In einer Langzeitstudie über 161 Patienten mit akuter Endokarditis publizierten Yankah

et al. eine Reinfektionsfreiheit nach allogenem AKE von  $92 \pm 2\%$  nach 17 Jahren [87]. Derartige Ergebnisse sind Hinweis auf die Widerstandsfähigkeit von kryopräservierten Homografts gegenüber Infektionen, die nach Meinung der Autoren in erster Linie durch kontrollierte Sterilisations- und Präservationsmethoden sowie radikales Debridieren des infizierten Gewebes erreicht werden kann [87].

Gegenüber mechanischen Klappen, deren Patienten auf eine lückenlose Antikoagulation angewiesen sind, haben Allografts einen klaren Vorteil hinsichtlich des Blutungs-, Thrombembolie- und Graftinfektionsrisikos: in einer Vergleichsstudie von Kilian et al. zeigten Patienten nach mechanischem AKE ein signifikant höheres Morbiditätsrisiko als nach AKE mit Homografts [43]. Die Autoren stellten dabei fest, dass die obligatorische Antikoagulation nach mechanischem AKE am meisten zur Patientensterblichkeit sowie zu Komplikationen beiträgt. Dies bestätigte sich in einer Langzeitstudie zum AKE mit mechanischen St. Jude Medical-Prothesen, in der die Blutungs- bzw. Thrombembolierate bei 2,7%/Jahr bzw. 2,3%/Jahr lag [89]. In anderen Publikationen waren mechanische Klappen zwar ebenso mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert, die Thrombembolierate entsprach allerdings in etwa der von Allografts [41, 49]. Ein entscheidender Nachteil von mechanischen Klappen ist jedoch, dass sie aufgrund ihrer thrombogenen Oberfläche eher zu Infektionen neigen als Homografts [34]. Darüber hinaus treten Reinfektionen bei Allografts nur selten während der ersten 60 Tage nach dem AKE auf - im Gegensatz zu mechanischen Klappen, bei denen auch in der frühen postoperativen Phase infektiöse Rückfälle beobachtet wurden [18].

Die Morbiditätsraten von Xenografts variieren je nach Klappentyp (gestentet vs. nicht-gestentet), Implantationstechnik (supra-annular vs. subkoronar vs. Wurzelersatz) und Patientenselektion. In einer Publikation von Dagenais et al. ergaben sich jedoch kaum Abweichungen zwischen (nicht-)gestenteten xenogenen Prothesen und Allografts bei der Freiheitsrate von relevanten Blutungen, klappenbezogenen neurologischen Ereignissen sowie Graftinfektionen [16]. In einer Meta-Analyse unterschiedlicher Bioklappentypen (Carpentier-Edwards Pericardial vs. Carpentier-Edwards Supra-Annular vs. Medtronic Freestyle vs. Allograft) konnten über ein Mikrosimulationsmodell ebenfalls ähnliche Morbiditätsraten bei den verschiedenen Patientengruppen ermittelt werden [40].

#### **6.4. Echokardiographie**

In der Vorgängerstudie von Kilian et al. zeigte sich bei der Auswertung der Herzecho-Daten ein Anstieg des mittleren systolischen Spitzendruckgradienten von etwa 10 mmHg bei Entlassung auf 15 mmHg nach fünf Jahren, der damals allerdings nicht eindeutig als Startpunkt eines degenerativen Geschehens interpretiert wurde [42].

Betrachtet man die echokardiographischen Parameter der vorliegenden Studie, so lässt sich ein langsam fortschreitender Degenerationsprozess bei Homografts feststellen: der mittlere systolische Spitzendruckgradient erhöhte sich von 10 mmHg auf 26 mmHg nach zwölf Jahren, was jedoch gegenüber gestenteten Xeno- und mechanischen Prothesen, die bereits konstruktionsbedingt einen systolischen Spitzendruckgradienten von mehr als 20 mmHg nach der Implantation aufweisen [38, 42], gering erscheint. Der Anteil moderater Stenosen erhöhte sich von 7,8% nach fünf Jahren auf 13,8% nach zehn Jahren; der Anteil schwerer Stenosen stieg währenddessen von 1,0% auf 3,4%. Darüber hinaus nahm der mittlere Aorteninsuffizienzgrad von 0,49° bei Entlassung auf 1,24° nach elf Jahren zu; der Anteil mittlerer bzw. schwerer Aortenklappeninsuffizienzen erhöhte sich im gleichen Zeitraum von 4,3% bzw. 0,0% auf 21,9% bzw. 3,1% (siehe 5.5.3. und 5.5.4.).

In einer echokardiographischen Follow-Up-Studie mit 570 Homograft-Patienten, in der auch Einflüsse der Implantationstechnik untersucht wurden, beschrieben Palka et al. eine niedrigere Inzidenz an hämodynamisch relevanten Aortenstenosen bzw. -insuffizienzen nach Anwendung der Wurzelersatztechnik [64]. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Faktoren „Präservierung“, „Graftart“, „Graftgröße“ oder „Implantationstechnik“ konnte in unserer Studie allerdings nicht nachgewiesen werden. Die konstant guten Mittelwerte der systolischen Auswurffraktion (EF) können als Folge einer linksventrikulären Massereduktion bedingt durch den Wegfall des Klappenvitiums interpretiert werden, welche typischerweise nach AKE beobachtet wird [29, 38, 51]. Die Normalisierung des transvalvulären Druckgradienten führt in der Regel zu einer Rückbildung der konzentrischen Hypertrophie. Selbst bei einem erneuten Anstieg des Druckgradienten mit konsekutiver Linksherzhypertrophie wirkt der Frank-Starling-Mechanismus lange einem Absinken der EF entgegen.

## **6.5. Schlussfolgerung und Empfehlung zur Wahl des Klappenersatzes**

Abschließend lässt sich feststellen, dass die postoperative Komplikationsrate nach AKE mit Homografts - selbst über einen längeren Follow-Up-Zeitraum hinweg - niedrig bleibt und dadurch vergleichbar mit der Rate moderner Xenografts ist. Vor allem bei jungen Patienten besteht jedoch ein Risiko für strukturelle Klappenfunktionsstörungen (SVD), die häufig zur Reoperation mit Ersatz des Homografts führen. Ein bedeutender Vorteil von Allografts liegt in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen, insbesondere im frühen postoperativen Verlauf.

Die Wahl des Klappenersatzes bleibt in Ermangelung einer optimalen Lösung weiterhin eine individuelle Entscheidung. In den revidierten Guidelines des American College of Cardiology (ACC) sowie der American Heart Association (AHA) zur Behandlung von Patienten mit Herzklappenerkrankungen werden diesbezüglich lediglich allgemeine Empfehlungen ausgesprochen [1]: zu mechanischen Prothesen wird sowohl bei Patienten mit bereits vorbestehendem Kunstklappenersatz als auch bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) ohne Kontraindikation zur Antikoagulation geraten (Evidenzgrad C). Bioklappen werden generell für ältere Patienten (>65 Jahre) ohne Thrombemboliesrisiko empfohlen, daneben altersunabhängig bei aktivem Lebensstil bzw. ablehnender Haltung gegenüber einer Antikoagulationstherapie (Evidenzgrad C). Homografts werden besonders für den Klappenreersatz bei aktiver Prothesenendokarditis empfohlen (Evidenzgrad C).

In den Entscheidungsprozess fließt selbstverständlich auch der individuelle Wunsch des Patienten mit ein. Hierbei bedarf es vor allem umfassender präoperativer Aufklärung - sowohl über die Risiken einer Antikoagulationstherapie als auch über die Gefahren einer vorzeitigen Klappendegeneration und der damit verbundenen Reoperationspflichtigkeit. Gerade jüngere Patienten, bei denen die Frage der richtigen Klappenwahl seit langem kontrovers diskutiert wird, würden zur Vermeidung der durch Allo- bzw. Xenografts provozierten Immunreaktion vom Prinzip des „Tissue Engineerings“ profitieren [75], da körpereigenes (autologes) Gewebe keine immunogenen Oberflächenbestandteile aufweist und darüber hinaus ein intrinsisches Wachstumspotential besitzt.

Da es sich hierbei um die Langzeitergebnisse einer monozentrischen Studie handelt, sind generelle Empfehlungen zum AKE mit Homografts aufgrund fehlender Evidenz nicht zulässig. An der Herzchirurgischen Klinik der Universität München werden Homografts mittlerweile ausschließlich bei aktiver Endokarditis eingesetzt, insbesondere im Falle einer Mitbeteiligung der Aortenwurzel.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Langzeitergebnisse nach allogenem AKE an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München prospektiv analysiert. Innerhalb eines Follow-Up-Zeitraums von über 16 Jahren wurde bei insgesamt 414 Patienten ein AKE mit Homografts durchgeführt. Patienten mit angeborenen Herzfehlern (n=55) wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden 333 kryopräservierte (293 aortale, 40 pulmonale) sowie 26 „fresh wet“ Grafts (24 aortale, zwei pulmonale) implantiert. An OP-Verfahren kamen sowohl die subkoronare Implantation (n=66) als auch die Wurzelersatztechnik (n=293) zum Einsatz. Alle Patienten wurden auf jährlicher Basis nachuntersucht. Neben der klinischen Untersuchung der Patienten wurden die Homografts echokardiographisch nachverfolgt.

Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug  $9,4 \pm 3,8$  Jahre, maximal 16,2 Jahre. Das mittlere Alter bei Implantation lag bei  $51,6 \pm 12,7$  Jahren (12-83 Jahre), 73% der Patienten waren Männer. In 82,2% der Fälle bestand eine degenerative Vitiumätiologie, bei 17,8% lagen infektiöse Klappenerkrankungen vor. 132 Patienten (36,8%) benötigten mindestens eine Koprozedur, am häufigsten erfolgte dabei der Ersatz der Aorta ascendens (n=75).

Die Frühmortalität lag bei 5,8% (n=21), im späten postoperativen Verlauf starben weitere 13,3% der Patienten (24 klappenbezogene sowie 21 klappenunabhängige Todesfälle). Die kumulative Überlebensrate betrug  $71 \pm 5\%$  nach 15 Jahren. Hohes Alter bei Implantation, infektiöse Vitiumätiologie und pulmonale Graftart waren mit erhöhter Frühmortalität verbunden, hohes Alter bei Implantation und postoperative Rethorakotomiepflichtigkeit mit erhöhter Spätmortalität.

74 Patienten (20,6%) wurden klappenbedingt reoperiert (49 strukturelle Klappenfunktionsstörungen, sechs nicht-strukturelle Dysfunktionen, 19 Graftinfektionen). Die kumulative Reoperationsfreiheit lag bei  $67 \pm 4\%$  nach 15 Jahren. Männer und Patienten mit pulmonalen Grafts hatten ein signifikant höheres Risiko für Reoperation.

Während des Follow-Up-Zeitraums traten sieben strukturelle Klappenfunktionsstörungen (SVD) auf, bei denen keine Reoperationspflichtigkeit bestand. Darüber hinaus wurden 15 thrombembolische sowie acht Blutungsereignisse registriert, und zwar ausschließlich bei

Patienten mit klappenunabhängiger gerinnungshemmender Begleittherapie. Junges Alter bei Implantation sowie NYHA-Stadium > I zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups waren mit einem Anstieg der SVD-Rate assoziiert. Pulmonale Homografts zeigten ein erhöhtes Risiko für nicht-strukturelle Dysfunktionen (NSD). Patienten mit primär infektiöser Vitiumätiologie hatten ein erhöhtes Graftinfektionsrisiko. Die kumulative Freiheit von Reinfektion betrug  $85 \pm 6\%$  nach 15 Jahren.

Die echokardiographische Analyse ergab sowohl einen Anstieg des mittleren systolischen Spitzendruckgradienten (von 10 mmHg nach einem Jahr auf 26 mmHg nach 12 Jahren) als auch eine Zunahme des mittleren Aorteninsuffizienzgrades (von  $0,49^\circ$  bei Entlassung auf  $1,2^\circ$  nach 11 Jahren).

Der AKE mit Homografts als Alternative zu mechanischen und Xeno-Prothesen zeigt im Follow-Up nach 15 Jahren eine niedrige Rate an postoperativen Komplikationen. Überleben sowie Freiheit von SVD-bedingter Reoperation sind vergleichbar mit anderen biologischen Prothesen. Aufgrund niedriger Infektionsraten bleiben Homografts eine wertvolle Option bei aktiver Endokarditis, speziell bei Mitbeteiligung der Aortenwurzel.



## 8. Literaturverzeichnis

1. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B.  
ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons.  
Circulation. 2006 Aug; 114 (5): e84-231.
2. Armiger L, Christie G.  
Invited letter concerning: biochemical and cellular characterization of cardiac valve tissue after cryopreservation or antibiotic preservation.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Jul; 110 (1): 282-284.
3. Athanasiou T, Jones C, Jin R, Grunkemeier GL, Ross DN.  
Homograft implantation techniques in the aortic position: to preserve or replace the aortic root?  
Ann Thorac Surg. 2006 May; 81 (5): 1578-1585.
4. Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG, Sintek CF, Doty DB.  
Ten-year outcome after aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis. Ann Thorac Surg 2005; 80: 480.
5. Barrat-Boyes BG.  
Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis.  
Thorax. 1964 Mar; 19: 131-150.
6. Barratt-Boyes BG, Roche AH, Brandt PW, Smith JC, Lowe JB.  
Aortic homograft valve replacement. A long-term follow-up of an initial series of 101 patients.  
Circulation. 1969 Dec; 40 (6): 763-775.

7. Barratt-Boyes BG.  
Long-term follow-up of aortic valvar grafts.  
Br Heart J. 1971; 33: Suppl: 60-65.
8. Barratt-Boyes BG, Roche AH, Subramanyan R, Pemberton JR, Whitlock RM.  
Long-term follow-up of patients with the antibiotic-sterilized aortic homograft valve inserted freehand in the aortic position.  
Circulation. 1987 Apr; 75 (4): 768-777.
9. Barratt-Boyes BG.  
Aortic allograft valve implantation: freehand or root replacement?  
J Card Surg. 1994 Mar; 9 (2 Suppl): 196-197.
10. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, Birkmeyer NJ, Lemmer JH Jr, Miller DC, Butchart EG, Rizzoli G, Yacoub M, Chai A.  
Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Sep; 126 (3): 783-796.
11. Borger MA, Prasongsukarn K, Armstrong S, Feindel CM, David TE.  
Stentless aortic valve reoperations: a surgical challenge.  
Ann Thorac Surg. 2007 Sep; 84 (3): 737-743, discussion 743-744.
12. Carr-White GS, Glennan S, Edwards S, Ferdinand FD, Desouza AC, Pepper JR, Yacoub MH.  
Pulmonary autograft versus aortic homograft for rereplacement of the aortic valve: results from a subset of a prospective randomized trial.  
Circulation. 1999 Nov 9; 100 (19 Suppl): 103-106.
13. Chaikof EL.  
The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function.  
N Engl J Med. 2007 Oct 4; 357 (14): 1368-1371.
14. Christie GW, Barratt-Boyes BG.  
Age-dependent changes in the radial stretch of human aortic valve leaflets determined by biaxial testing.  
Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2 Suppl): 156-158, discussion 159.

15. Da Costa FD, Dohmen PM, Duarte D, von Glenn C, Lopes SV, Filho HH, da Costa MB, Konertz W.  
Immunological and echocardiographic evaluation of decellularized versus cryopreserved allografts during the Ross operation.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Apr; 27 (4): 572-578.
16. Dagenais F, Cartier P, Voisine P, Desaulniers D, Perron J, Baillot R, Raymond G, Métras J, Doyle D, Mathieu P.  
Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement?  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 May; 129 (5): 1041-1049.
17. David TE, Ropchan GC, Butany JW.  
Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses.  
J Card Surg. 1988 Dec; 3 (4): 501-505.
18. David TE.  
Surgical management of aortic root abscess.  
J Card Surg. 1997 Mar-Apr; 12 (2 Suppl): 262-266, discussion 266-269.
19. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G.  
Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Feb; 121 (2): 268-277.
20. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H.  
Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis.  
J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 146.
21. Desai N, Christakis G.  
Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Stented Pericardial and Porcine Valves.  
Card Surg Adult. 2008; 857-894.

22. Dohmen PM, da Costa F, Yoshi S, Lopes SV, da Souza FP, Vilani R, Wouk AF, da Costa M, Konertz W.  
Histological evaluation of tissue-engineered heart valves implanted in the juvenile sheep model: is there a need for in-vitro seeding?  
J Heart Valve Dis. 2006 Nov; 15 (6): 823-829.
  
23. Dor FJ, Oei FB, Vaessen LM, Marquet RL, Bogers AJ, Weimar W.  
Frequencies of donor-reactive helper T lymphocytes correlate with rejection of aortic valve allografts in rats.  
J Heart Valve Dis. 2002 May; 11 (3): 326-334.
  
24. Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD.  
Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Sep; 112 (3): 708-711.
  
25. Elkins RC, Dawson PE, Goldstein S, Walsh SP, Black KS.  
Decellularized human valve allografts.  
Ann Thorac Surg. 2001 May; 71 (5 Suppl): 428-432.
  
26. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD.  
Ross operation: 16-year experience.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Sep; 136 (3): 623-630.
  
27. Fischlein T, Schütz A, Haushofer M, Frey R, Uhlig A, Detter C, Reichart B.  
Immunologic reaction and viability of cryopreserved homografts.  
Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2 Suppl): 122-125, discussion 125-126.
  
28. Gerosa G, Ross DN, Brucke PE, Dziatkowiak A, Mohammad S, Norman D, Davies J, Sbarbati A, Casarotto D.  
Aortic valve replacement with pulmonary homografts. Early experience.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Feb; 107 (2): 424-436, discussion 436-437.
  
29. Gulbins H, Kreuzer E, Reichart B.  
Homografts: a review.  
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2003 Nov; 1 (4): 533-539.

30. Gulbins H, Pritisanac A, Uhlig A, Goldemund A, Meiser BM, Reichart B, Daebritz S.  
Seeding of human endothelial cells on valve containing aortic mini-roots: development of a seeding device and procedure.  
Ann Thorac Surg. 2005 Jun; 79 (6): 2119-2126.
31. Hampton CR, Chong AJ, Verrier ED.  
Stentless Aortic Valve Replacement: Homograft/Autograft.  
Card Surg Adult. 2003 Jan; 2: 867-888.
32. Hanke T, Stierle U, Boehm JO, Botha CA, Matthias Bechtel JF, Erasmi A, Misfeld M, Hemmer W, Rein JG, Robinson DR, Lange R, Hörer J, Moritz A, Ozaslan F, Wahlers T, Franke UF, Hetzer R, Hübner M, Ziemer G, Graf B, Ross DN, Sievers HH; German Ross Registry.  
Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the Ross procedure: the German Ross Registry experience.  
Circulation. 2007 Sep; 116 (11 Suppl): 251-258.
33. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA.  
Aortic valve replacement with a caged ball valve.  
Am J Cardiol. 1962 Feb; 9: 292-299.
34. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E.  
Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Jan; 103 (1): 130-139.
35. Heimbecker RO.  
Durability of fresh homograft.  
Ann Thorac Surg. 1986 Nov; 42 (5): 602-603.
36. Hogan P, Duplock L, Green M, Smith S, Gall KL, Frazer IH, O'Brien MF.  
Human aortic valve allografts elicit a donor-specific immune response.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Nov; 112 (5): 1260-1266, discussion 1266-1267.
37. Hufnagel CA, Harvey WP.  
The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report.  
Bull Georgetown Univ Med Cent. 1953 Jan; 6 (3): 60-61.

38. Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR.  
Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement.  
Ann Thorac Surg. 1996 Sep; 62 (3): 683-690.
39. Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R.  
Performance of Edwards prima stentless aortic valve over eight years.  
Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 13 (Suppl 1): 163.
40. Kappetein AP, Takkenberg JJ, Puvimanasinghe JP, Jamieson WR, Eijkemans M, Bogers AJ.  
Does the type of biological valve affect patient outcome?  
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2006 Aug; 5 (4): 398-402.
41. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, Blanche C, Raissi S, Fontana GP, Cheng W, Chaux A, Matloff JM.  
Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Aug; 122 (2): 257-269.
42. Kilian E, Oberhoffer M, Gulbins H, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B.  
Ten years' experience in aortic valve replacement with homografts in 389 cases.  
J Heart Valve Dis. 2004 Jul; 13 (4): 554-559.
43. Kilian E, Oberhoffer M, Kaczmarek I, Bauerfeind D, Kreuzer E, Reichart B.  
Outcome after aortic valve replacement: comparison of homografts with mechanical prostheses.  
J Heart Valve Dis. 2007 Jul; 16 (4): 404-409.
44. Klieverik LM, Takkenberg JJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJ.  
The Ross operation: a Trojan horse?  
Eur Heart J. 2007 Aug; 28 (16): 1993-2000.
45. Klieverik LM, Bekkers JA, Roos JW, Eijkemans MJ, Raap GB, Bogers AJ, Takkenberg JJ.  
Autograft or allograft aortic valve replacement in young adult patients with congenital aortic valve disease.  
Eur Heart J. 2008 Jun; 29 (11): 1446-1453.

46. Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E, Bruggemans EF, Huysmans HA, Dion RA, Bruijn JA.  
The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homograft valves.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Oct; 124 (4): 689-697.
47. Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, Castner CF, Shannon WD, Dávila-Román VG.  
The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up.  
Ann Thorac Surg. 2004 Sep; 78 (3): 773-781, discussion 773-781.
48. Kumar AS, Talwar S, Saxena A, Singh R.  
Ross procedure in rheumatic aortic valve disease.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Feb; 29 (2): 156-161.
49. Lima B, Hughes GC, Lemaire A, Jagers J, Glower DD, Wolfe WG.  
Short-term and intermediate-term outcomes of aortic root replacement with St. Jude mechanical conduits and aortic allografts.  
Ann Thorac Surg. 2006 Aug; 82 (2): 579-585, discussion 585.
50. Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, Elwidaa H, Mazhar R, Khaghani A, Mitchell A, Ilsley C, Yacoub MH.  
Primary aortic valve replacement with allografts over twenty-five years: valve-related and procedure-related determinants of outcome.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Jan; 117 (1): 77-90, discussion 90-91.
51. Lund O, Erlandsen M.  
Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis.  
J Heart Valve Dis. 2000 Jul; 9 (4): 583-593.
52. Melina G, De Robertis F, Gaer JA, Amrani M, Khaghani A, Yacoub MH.  
Mid-term pattern of survival, hemodynamic performance and rate of complications after medtronic freestyle versus homograft full aortic root replacement: results from a prospective randomized trial.  
J Heart Valve Dis. 2004 Nov; 13 (6): 972-975, discussion 975-976.

53. Moustapha A, Ross DB, Bittira B, Van-Velzen D, McAlister VC, Lannon CL, Lee TD.  
Aortic valve grafts in the rat: evidence for rejection.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Dec; 114 (6): 891-902.
54. Murakawa T, Nakajima J, Ono M, Murakami A, Suematsu Y, Takamoto S.  
Allogenicity of cryopreserved human fibroblasts: Cryopreservation does not downregulate the  
allogenicity of fibroblasts making up the matrices of allografts.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Oct; 120 (4): 712-719.
55. Murray G.  
Homologous aortic-valve-segment transplants as surgical treatment for aortic and mitral  
insufficiency.  
Angiology. 1956 Oct; 7 (5): 466-471.
56. Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P.  
Aortenklappenersatz mit Homografts.  
Herz. 2000 Nov; 25 (7): 651-658.
57. O'Brien MF, Stafford G, Gardner M, Pohlner P, McGiffin D, Johnston N, Brosnan A, Duffy P.  
The viable cryopreserved allograft aortic valve.  
J Card Surg. 1987 Mar; 2 (1 Suppl): 153-167.
58. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, McGiffin DC.  
A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves,  
with a note on chromosomal studies.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Dec; 94 (6): 812-823.
59. O'Brien MF, Johnston N, Stafford G, Gardner M, Pohlner P, McGiffin D, Brosnan A, Duffy P.  
A study of the cells in the explanted viable cryopreserved allograft valve.  
J Card Surg. 1988 Sep; 3 (3 Suppl): 279-287.
60. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ, Cochrane AD, Mau TK, Gall KL,  
Smith SE.  
Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up.  
Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2 Suppl): 65-70.



61. O'Brien MF.  
Allograft aortic root replacement: standardization and simplification of technique.  
Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2 Suppl): 92-94.
62. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ, Stephens F.  
The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements.  
J Heart Valve Dis. 2001 May; 10 (3): 334-344, discussion 335.
63. Oei FB, Stegmann AP, Vaessen LM, Marquet RL, Weimar W, Bogers AJ.  
Immunological aspects of fresh and cryopreserved aortic valve transplantation in rats.  
Ann Thorac Surg. 2001 May; 71 (5 Suppl): 379-384.
64. Palka P, Harrocks S, Lange A, Burstow DJ, O'Brien MF.  
Primary aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft: an echocardiographic follow-up study of 570 patients.  
Circulation. 2002 Jan; 105 (1): 61-66.
65. Parker R, Nandakumaran K, Al-Janabi N, Ross DN.  
Elasticity of frozen aortic valve homografts.  
Cardiovasc Res. 1977 Mar; 11 (2): 156-159.
66. Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, Carrier M.  
15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis.  
Ann Thorac Surg. 1998 Dec; 66 (6): 57-61.
67. Pompilio G, Polvani G, Piccolo G, Guarino A, Nocco A, Innocente A, Porqueddu M, Dainese L, Veglia F, Sala A, Biglioli P.  
Six-year monitoring of the donor-specific immune response to cryopreserved aortic allograft valves: implications with valve dysfunction.  
Ann Thorac Surg. 2004 Aug; 78 (2): 557-563.
68. Prager RL, Fischer CR, Kong B, Byrne JP, Jones DJ, Hance ML, Gago O.  
The aortic homograft: evolution of indications, techniques, and results in 107 patients.  
Ann Thorac Surg. 1997 Sep; 64 (3): 659-663, discussion 663-664.

69. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, van Herwerden LA, Grunkemeier GL, Habbema JD, Bogers AJ.  
Prognosis after aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial valve: use of microsimulation.  
Ann Thorac Surg. 2005 Sep; 80 (3): 825-831.
70. Ross DN.  
Homograft replacement of the aortic valve.  
Lancet. 1962 Sep; 2 (7254): 487.
71. Ross DN.  
Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft.  
Lancet. 1967 Nov; 2 (7523): 956-958.
72. Ross DN.  
Evolution of the homograft valve.  
Ann Thorac Surg. 1995 Mar; 59 (3): 565-567.
73. Sarvananthan S, Melina G, Yacoub MH.  
Lessons from the first patient to undergo full aortic root replacement using a homograft: a 29-year follow-up.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Jun; 129 (6): 1430-1431.
74. Smith JD, Ogino H, Hunt D, Laylor RM, Rose ML, Yacoub MH.  
Humoral immune response to human aortic valve homografts.  
Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2 Suppl): 127-130.
75. Sodian R, Lueders C, Kraemer L, Kuebler W, Shakibaei M, Reichart B, Daebritz S, Hetzer R.  
Tissue engineering of autologous human heart valves using cryopreserved vascular umbilical cord cells.  
Ann Thorac Surg. 2006 Jun; 81 (6): 2207-2216.
76. Stahle E, Kvidal P, Nystrom SO, Bergstrom R.  
Long-term relative survival after primary heart valve replacement.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 11: 81.

77. Stelzer P.  
Stentless Aortic Valve Replacement: Porcine and Pericardial.  
Card Surg Adult. 2008; 915-934.
78. Suitters A, Rose M, Higgins A, Yacoub MH.  
MHC antigen expression in sequential biopsies from cardiac transplant patients--correlation with rejection.  
Clin Exp Immunol. 1987 Sep; 69 (3): 575-583.
79. Svennevig JL, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S.  
Twenty-five-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis in the aortic position: a follow-up cohort study of 816 consecutive patients.  
Circulation. 2007 Oct; 116 (16): 1795-1800.
80. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers.  
Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2007 May; 31 (5): 851-859.
81. Tavakkol Z, Gelehrter S, Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Ohye RG.  
Superior durability of SynerGraft pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts.  
Ann Thorac Surg. 2005 Nov; 80 (5): 1610-1614.
82. Welters MJ, Oei FB, Witvliet MD, Vaessen LM, Cromme-Dijkhuis AH, Bogers AJ, Weimar W, Claas FH.  
A broad and strong humoral immune response to donor HLA after implantation of cryopreserved human heart valve allografts.  
Hum Immunol. 2002 Nov; 63 (11): 1019-1025.
83. Willems TP, Takkenberg JJ, Steyerberg EW, Kleyburg-Linkers VE, Roelandt JR, Bos E, van Herwerden LA.  
Human tissue valves in aortic position: determinants of reoperation and valve regurgitation.  
Circulation. 2001 Mar; 103 (11): 1515-1521.

84. Yacoub M, Kittle CF.  
Sterilization of valve homografts by antibiotic solutions.  
Circulation. 1970 May; 41 (5 Suppl): 29-32.
85. Yacoub M, Rasmi NR, Sundt TM, Lund O, Boyland E, Radley-Smith R, Khaghani A, Mitchell A.  
Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Jul; 110 (1): 186-193, discussion 193-194.
86. Yankah AC, Klose H, Musci M, Siniawski H, Hetzer R.  
Geometric mismatch between homograft (allograft) and native aortic root: a 14-year clinical experience.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Oct; 20 (4): 835-841.
87. Yankah AC, Pasic M, Klose H, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R.  
Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Jul; 28 (1): 69-75.
88. Zehr KJ, Yagubyan M, Connolly HM, Nelson SM, Schaff HV.  
Aortic root replacement with a novel decellularized cryopreserved aortic homograft: postoperative immunoreactivity and early results.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Oct; 130 (4): 1010-1015.
89. Zellner JL, Kratz JM, Crumley AJ 3rd, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, Crawford FA Jr.  
Long-term experience with the St. Jude medical valve prosthesis.  
Ann Thorac Surg. 1999 Oct; 68 (4): 1210-1218.

## **9. Anhang**

### **9.1. Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1: Datenverarbeitungsprogramme
- Tab. 2: Indikationen und OP-Dringlichkeit
- Tab. 3: Graftart und -präservation
- Tab. 4: Koprozeduren
- Tab. 5: Bypass- und Klemmzeiten (in min), abhängig von der Ätiologie
- Tab. 6: Bypass- und Klemmzeiten (in min), abhängig von der Anzahl der operativen Prozeduren
- Tab. 7: OP-Indikationen der früh verstorbenen Patienten
- Tab. 8: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Frühmortalitätsrate
- Tab. 9: OP-Indikationen der spät verstorbenen Patienten
- Tab. 10: Univariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Spätmortalitätsrate
- Tab. 11: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Spätmortalitätsrate
- Tab. 12: Strukturelle Klappenfunktionsstörungen (SVD)
- Tab. 13: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die SVD-Rate
- Tab. 14: Nicht-strukturelle Dysfunktionen (NSD)
- Tab. 15: Thrombembolische Ereignisse
- Tab. 16: Blutungen
- Tab. 17: Graftinfektionsrate, abhängig von der ursprünglichen Indikation
- Tab. 18: Reoperationsindikationen
- Tab. 19: Univariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Reoperationsrate
- Tab. 20: Multivariate Analyse von Faktoreinflüssen auf die Reoperationsrate
- Tab. 21: Ejektionsfraktion
- Tab. 22: Aortenwurzeldurchmesser
- Tab. 23: Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient
- Tab. 24: Aorteninsuffizienzgrad

### **9.2. Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Homograft mit Aortenwurzel und Koronararterien
- Abb. 2: Altersgruppenverteilung der Patienten
- Abb. 3: Präoperatives NYHA-Stadium
- Abb. 4: NYHA-Stadium am Ende des Follow-Ups
- Abb. 5: Präoperativer Herzrhythmus

Abb. 6: Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

Abb. 7: Unterteilung der Klappendefekte nach degenerativer und infektiöser Ätiologie

Abb. 8: Häufigkeit der verwendeten Klappendurchmesser

Abb. 9: Implantationstechniken

Abb. 10: Rethorakotomien

Abb. 11: Kumulative Überlebensrate des Gesamtkollektivs

Abb. 12: Überlebensrate, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Abb. 13: Überlebensrate, abhängig vom präoperativen Herzrhythmus

Abb. 14: Überlebensrate, abhängig von der OP-Dringlichkeit

Abb. 15: Überlebensrate, abhängig vom Rethorakotomiestatus

Abb. 16: Kumulative Freiheit von SVD

Abb. 17: Freiheit von SVD, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Abb. 18: Freiheit von SVD, abhängig vom NYHA-Stadium am Ende des Follow-Ups

Abb. 19: Freiheit von SVD, abhängig von der Graftart

Abb. 20: Freiheit von SVD, abhängig von der Graftgröße

Abb. 21: Freiheit von NSD, abhängig von der Graftart

Abb. 22: Freiheit von Thrombembolie, abhängig von der medikamentösen Begleittherapie

Abb. 23: Freiheit von Thrombembolie, abhängig vom Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

Abb. 24: Freiheit von Blutung, abhängig von der medikamentösen Begleittherapie

Abb. 25: Freiheit von Blutung, abhängig vom Herzrhythmus am Ende des Follow-Ups

Abb. 26: Freiheit von Graftinfektion, abhängig von der ursprünglichen Ätiologie

Abb. 27: Kumulative Freiheit von Reinfektion

Abb. 28: Kumulative Freiheit von Reoperation

Abb. 29: Klappenassoziierte Morbidität bei Reoperation

Abb. 30: Freiheit von Reoperation, abhängig vom Geschlecht

Abb. 31: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit

Abb. 32: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Graftart

Abb. 33: Freiheit von Reoperation, abhängig von der Graftgröße

Abb. 34: Ejektionsfraktion

Abb. 35: Aortenwurzeldurchmesser

Abb. 36: Transvalvulärer systolischer Spitzendruckgradient

Abb. 37: Mittlerer Aorteninsuffizienzgrad; FU=Follow Up

### 9.3. Fragebogen

- 1.) Wie würden Sie Ihre derzeitige körperliche Belastungsfähigkeit beschreiben?
- ☐ Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
  - ☐ Beschwerden (Luftnot, Müdigkeit, Herzrasen, Schwindelgefühl etc.) bei stärkerer körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen über mehrere Etagen)
  - ☐ Beschwerden schon bei leichter körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen über eine Etage)
  - ☐ Beschwerden bereits in Ruhe
- 2.) Sind bei Ihnen Herzrhythmusstörungen bekannt oder verfügen Sie über einen Herzschrittmacher?
- ☐ Ja   ☐ Vorhofflimmern   ☐ Nein
  - ☐ Herzschrittmacher
  - ☐ Andere: \_\_\_\_\_
- 3.) Hatten Sie seit der Homograft-Operation einen Schlaganfall bzw. leiden Sie unter neu aufgetretenen Lähmungen, Sehstörungen, Sprachstörungen oder Gefühlsstörungen?
- ☐ Ja   ☐ Vorübergehende Störung   ☐ Nein
  - ☐ Bleibende Störung
- Art und Beginn der Störung(en): \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- 4.) Sind bei Ihnen seit der Operation Blutungen aufgetreten, die eine Krankenhauseinweisung oder eine Transfusion von Blutkonserven erforderlich machten?
- ☐ Ja   ☐ Einmalig   ☐ Nein
  - ☐ Mehrmalig
- Falls ja: In welcher Körperregion?
- ☐ Gehirn   ☐ Auge
  - ☐ Haut   ☐ Nase
  - ☐ Magen-Darm-Trakt   ☐ Andere
- Quick-/INR-Wert zum Zeitpunkt der Blutung(en): \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

- 5.) Sind bei Ihnen seit der Operation Gefäßverschlüsse der Arme/Beine (Thrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit etc.) oder entzündliche Gefäßerkrankungen festgestellt worden?

☐ Ja ☐ Nein

Art und Beginn der Störung(en): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- 6.) Wurde bei Ihnen seit der Operation eine Funktionsstörung der Herzklappen festgestellt?

☐ Ja ☐ Nein

Art und Beginn der Funktionsstörung: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- 7.) Sind Sie auf die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente angewiesen (falls ja: Angabe der Tagesdosis)?

☐ Ja ☐ Marcumar: \_\_\_\_\_ ☐ Nein

☐ ASS: \_\_\_\_\_

☐ Clopidogrel: \_\_\_\_\_

☐ Andere: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- 8.) Hatten Sie seit der Operation einen Herzinfarkt oder sind pektanginöse Beschwerden aufgetreten?

☐ Ja ☐ Einmalig ☐ Nein

☐ Mehrmalig

Datum und behandelndes Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- 9.) Wurde ein erneuter Eingriff an der operierten Herzklappe durchgeführt?

☐ Ja ☐ Einmalig ☐ Nein

☐ Mehrmalig

Art und Datum des Eingriffs: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- 10.) Todesursache im Falle eines Ablebens des Patienten (Fremdanamnese):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## 10. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bruno Reichart (Direktor der Herzchirurgischen Klinik der Universität München) sowie Herrn Prof. Dr. Eckhart Kreuzer für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Für die anfängliche Unterstützung danke ich Herrn Dr. Martin Oberhoffer, der mich auf das Thema aufmerksam gemacht hatte und mir bei der Literatursichtung half.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Eckehard Kilian, der mich in der entscheidenden Phase der Arbeit stets hervorragend betreute und mir beim Durchsehen des Manuskripts wertvolle Anregungen gab.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Müller und Herrn Schmidt vom IBE in Großhadern für die Überprüfung der statistischen Methoden bedanken.

Ein ganz herzliches Dankeschön geht an meine Eltern, die mich immer unterstützen und mir in jeder Lebenslage mit Rat und Tat zur Seite stehen.

„Last but not least“ danke ich meiner Freundin Dana, die mir bei der Layout-Gestaltung half und sich selbst nach stundenlanger Laptop-Blockade verständnisvoll zeigte.

## 11. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

|               |   |
|---------------|---|
| Name, Vorname | Fries, Florian                                      |
| Geburtsdatum  | 04.09.1982  |
| Geburtsort    | München   |
| Familienstand | ledig   |
| Eltern        | Dr. med. Peter Fries<br>Helga Fries, geborene Hesse |

### Schulbildung

|            |                           |
|------------|---------------------------|
| 1989- 1993 | Grundschule Bad Feilnbach |
| 1993-2002  | Gymnasium Bad Aibling     |

### Studium

|            |   |
|------------|---|
| 10/2002    | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München   |
| 03.09.2004 | Ärztliche Vorprüfung  |
| 2007-2008  | Praktisches Jahr<br>1. Tertial: Neurologische Klinik und Poliklinik - Großhadern, LMU München<br>2. Tertial: Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Schwabing (1. Hälfte)<br>Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Australien (2. Hälfte)<br>3. Tertial: Medizinische Klinik - Innenstadt, LMU München |
| 28.04.2009 | Ärztliche Prüfung   |
| 22.05.2009 | Approbation als Arzt  |

München, Oktober 2009

.....  
Florian Fries

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit laut der mir bekannten Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München von mir eigenständig verfasst wurde. Mit Ausnahme der angegebenen Literaturquellen wurden keinerlei Hilfsmittel verwendet. Die Arbeit wurde ohne Hilfe Dritter angefertigt und stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.

.....  
Florian Fries